ARZNEIMITTEL-INDUZIERTE MYOPATHIEN

Herbert Meinzel

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547009_0024

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Adolf Schrader

ARZNEIMITTEL-INDUZIERTE MYOPATHIEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Herbert Meinzel
aus
Weilheim
Jahr
1978

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der

Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Frieder Láhoda

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Adolf Schrader

Dekan: Prof. Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juli 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

Meinen Eltern gewidmet

Arzneimittel-induzierte Myopathien

Gliederung

			Seite
A.	Einleitung:	Einordnung der Arzneimittel-induzierten Myopathien in das System der Muskelkrankheiten, Definition des Themas	1
B.	Hauptteil:		
	I.	Funktionsmyopathien:	2
	1.	Myasthenische Syndrome:	2
	1.1	Antiepileptika:	2
	1.1.1	Hydantoinderivate	2
	1.1.2	Oxazolidinderivat	4
	1.2	Penicillamin	5
	1.3	Antibiotika	7
		Anhang: Emetin	13
	2.	Adynamische Syndrome: Begründung der Einordnung unter "hypokaliämische Strukturmyopathien" (II.2.1)	14
	II.	Strukturmyopathien	14
	1.	Klassische Arzneimittel-induzierte Strukturmyopathien:	14
	1.1	Corticosteroide	14
	1.2	Chloroquin	17
	2.	Weniger bekannte Arzneimittel-induzierte Strukturmyopathien:	19
	2.1	Hypokaliämische Strukturmyopathien:	19
	2.1.1	Lakritze und Carbenoxolon	19
	2.1.2	Diuretika	23
	2.1.3	Amphotericin B	24
	2.1.4	Laxantien	25
	2.2	Nicht-hypokaliämische Strukturmyopathien:	27
	2.2.1	Clofibrat	27
	2.2.2	Synthetische Opiate	30
	2.2.3	ε-Aminocapronsäure	33
	2.2.4	Vincristin	34
	2.2.5	Emetin	35
	2.2.6	Penicillamin	37
	2.2.7	Polymyxin E	38
	2.2.8	Perhexilin-Maleat	39
		Anhang: Prontosil	40
C.	Diskussion:		41
	I.	Begründung der Wichtigkeit der Kenntnis der Arzneimittel-induzierten Myopathien	41
	II.	Gang der Diagnosestellung bei Arzneimittel-induzierten Myopathien	42

Die einzelnen Unterkapitel, die jeweils eine durch ein Arzneimittel verursachte Myopathie behandeln, gliedern sich wie folgt:

A. Einleitung:
Z.B. kurze Vorstellung des Medikaments, Geschichte des Medikaments, Geschichte des Bekanntwerdens der Myopathien durch das Medikament, Zahl der beschriebenen Fälle etc.

B. Hauptteil:

I. Diagnose:
- 1. Klinisch:
- 1.1 Skeletmuskelsymptome
- 1.2 andere Symptome
- 2. Paraklinisch:
- 2.1 Labor:
  - Serum-Kalium
  - Serum-Enzyme
  - Myoglobinurie
  - Kreatinurie
  - Spezielle Laboruntersuchungen, z.B. CPIB-Konzentration im Blut, DPH-Konzentration im Blut
- 2.2 pharmakologische Diagnostik: Tensilon-Test
- 2.3 Elektromyogramm, elektrophysiologische Diagnositk
- 2.4 Biopsie

II. Grundkrankheit

III. Verwendete Dosen und Verabreichungsart des Medikaments, Art des Präparates, Dauer der Medikation bis zum Auftreten der Symptome

IV. Verlauf und Therapie

V. Vorstellungen zu Ätiologie und Pathogenese

Einzelne Punkte können bei manchen Kapitel fehlen.

Zusammenfassung:

Es werden myasthenische Syndrome, verursacht durch Antiepileptika, Penicillamin, Antibiotika und Strukturmyopathien, ausgelöst durch Corticosteroide, Chloroquin, Lakritze und Carbenoxolon, Diuretika, Amphotericin B, Laxantien, Clofibrat, synthetische Opiate, ε-Aminocapronsäure, Vincristin, Emetin, Penicillamin und Polymyxin E beschrieben. Es wird dargelegt, aufgrund welcher Kriterien die Diagnose gestellt werden kann. Der Krankheitsverlauf wird geschildert und Theorien zur Pathogenese werden erörtert.

Einleitung

Bei den Muskelkrankheiten lassen sich genetisch determinierte Myopathien, entzündliche Myopathien und symptomatische Myopathien unterscheiden. Symptomatische Myopathien entstehen als Folge verschiedener Erkrankungen und Noxen. Neben den entzündlich und stoffwechselbedingten Myopathien gehören auch solche Myopathien hierzu, die Folge der Einwirkung chemischer Substanzen auf den Muskel sind. Chemische Stoffe, die zu diagnostischen oder therapeutischen Zwecken eingesetzt werden, also Arzneimittel, können neben den erwünschten Wirkungen unerwünschte Nebenwirkungen haben. Diese Nebenwirkungen können sich an allen Geweben manifestieren, also auch am Muskelgewebe, zumal es gut durchblutet ist (die Muskulatur erhält zusammen mit der Haut ca. 1/4 des Herzminutenvolumens) und komplizierte biochemische Vorgänge in ihm ablaufen. Nebenwirkungen bestimmter Pharmaka am Muskel sind zum Teil schon zu Beginn der Verwendung neuer Medikamente (meistens durch Tierversuche) bekannt, zum anderen Teil treten sie - unerwartet - beim klinischen Gebrauch neuer Pharmaka erstmals auf. Es ist nicht verwunderlich, daß mit der ständig größer werdenden Zahl von Arzneimitteln auch die Zahl der Medikamente steigt, die Myopathien hervorrufen können.

Der Begriff "Arzneimittel-induzierte Myopathien" umfaßt sämtliche Arzneimittel-induzierte Störungen, die ihren Ursprung distal des präsynaptischen Abschnittes der motorischen Endplatte (einschließlich der präsynaptischen Muskelendplattenmembran) haben. Dazu gehören also pathologische Prozesse an den motorischen Endplatten und an den Muskelfasern. Berücksichtigt werden auch Störungen des Elektrolythaushaltes, die sich an der Muskelfaser auswirken. Nicht in das Thema einbezogen werden hingegen Muskelsymptome, die Ausdruck einer Störung in höher gelegenen Strukturen (z.B. im ZNS) sind, und bei denen die Muskeln lediglich das Erfolgsorgan sind. Bevorzugt behandelt werden Erkrankungen der quergestreiften Muskulatur.

Medikamentös ausgelöste Myopathien sind ein Teilgebiet der chemisch induzierten Myopathien. Unter dem Begriff "Arz-

neimittel" sollen jetzt und früher gebräuchliche (evtl. inzwischen obsolete, z.B. Lakritze) Medikamente verstanden werden. Dabei wird meist von therapeutischen Dosen ausgegangen. Myopathien durch suchterzeugende Medikamente, die in toxischen Dosen von Süchtigen appliziert werden (synthetische Opiate) werden auch dargestellt. Unbekanntere Arzneimittel-induzierte Myopathien sollen ausführlicher abgehandelt werden, während geläufigere nur kurz erwähnt werden.

Arzneimittel-induzierte Myopathien gehören, wie vorne erläutert, zu den symptomatischen Myopathien. Da sie aber den spontanen Myopathien in ihrer Systematik ähneln, kann ihre Einteilung in Anlehnung an diese vorgenommen werden. Man kann also Funktionsmyopathien und Strukturmyopathien, bei ersteren myasthenische und adynamische Syndrome, unterscheiden. Während bei den Strukturmyopathien, wie der Name sagt, ein morphologisches Korrelat (licht- oder elektronenmikroskopisch) der Erkrankung vorliegt, fehlt dieses bei den Funktionsmyopathien.

Einige zusammenfassende Artikel behandeln das große Kapitel "Arzneimittel-induzierte Myopathien" übersichtlich und prägnant (KAESER [88], LANGOHR [102], LANGOHR [103], NEUNDÖRFER [133], SPIESS [167], SUCHENWIRTH [173]).

I. Funktionsmyopathien

1. Myasthenische Syndrome

1.1 Antiepileptika

Myasthenische Syndrome sind eine sehr seltene Komplikation der Therapie mit Antiepileptika. Die ersten Fälle wurden 1964 bekannt (NORRIS [134]). Bisher sind insgesamt 7 Fälle veröffentlicht.

1.1.1 Hydantoinderivate

3 Fälle von myasthenischen Syndromen durch Diphenylhydantoin sind genau beschrieben (NORRIS [134], BRUMLIK [28]),

1 weiterer bei NORRIS kurz erwähnt, 1 Fall von myasthenischem Syndrom durch eine Kombination von Mephenytoin und Phenobarbital (=Hydantal^{R}) von REGLI[153] beschrieben.

Die Schwäche war in einigen Fällen auf die Augen-, Kau-, mimischen und Lid-, Schlund- und Sprachmuskeln beschränkt (bulbäre Schwäche), während in anderen Fällen auch eine generalisierte Schwäche der Skeletmuskulatur vorkam. Die Sehnenreflexe können hypoaktiv sein oder fehlen.

Laborwerte: Bei 2 Patienten von NORRIS wurden DPH-Blutspiegel von 9 und 10 µg/ml gemessen, bei der Patientin von BRUMLIK [28] 27 bzw. 22 und 12 Tage nach dem Absetzen von DPH 37 µg/ml. (Der therapeutische Spiegel von DPH im Blut soll zwischen 10 und 20 µg/ml betragen). Der diagnostische Tensilon^{R}-Test wurde von NORRIS nicht gemacht, bei BRUMLIK [28] und REGLI [153] fiel er positiv aus.

Die elektrophysiologische Diagnostik (repetitive Nervenstimulation) ergab in allen Fällen die Diagnose eines neuromuskulären Blocks: Die vom Muskel abgeleitete Potentialamplitude nimmt bei repetitiver Stimulation zunehmend ab.

Die Dosen von DPH, die zur Entstehung des myasthenischen Syndroms führten, betrugen 200 bzw. 300 mg täglich. DPH wurde 3 Monate, 8 Jahre bzw. 24 Jahre eingenommen. In einem Fall wurde eine unbekannt hohe DPH-Menge in Suizidabsicht eingenommen. Die Dosis von Hydantal^{R} betrug 2 x 1 Tablette und wurde 6 Jahre lang verabreicht.

Die Therapie besteht in Dosisreduzierung bzw. Absetzen der Hydantoinderivate. BRUMLIK [28] konnte die Schwäche zunächst mit Neostigmin therapieren, setzte jedoch nach wieder stärkerem Auftreten der Schwäche DPH ab und gab Neostigmin weiter, dessen Dosis nach wenigen Monaten allmählich reduziert werden konnte. Die völlige Rückbildung der Schwäche dauerte hier 3 Monate bzw. 5 Monate beim zweiten Mal. Im Fall von REGLI [153] bildete sich das myasthenische Syndrom bereits innerhalb 2-3 Wochen nach Absetzen von Hydantal^{R} zurück. Eine zuvor versuchte Mestinon^{R}-Therapie unter Beibehaltung von DPH war hier erfolglos.

Der erste Fall von NORRIS [134] ist komplex, es bestand neben der DPH-Therapie eine perniciöse Anämie. Man sollte also die Einzelheiten dieses Falles nicht verallgemeinern. Durch die positiven diagnostischen Tensilon^{R}-Tests und durch die Aufhebung der myasthenischen Reaktion durch Tensilon^{R} bei repetitiver Stimulation ist gesichert, daß die Schwäche myasthenischer Natur ist. Ferner sind die Hydantoinderivate ziemlich sicher als Ursache der myasthenischen Syndrome anzusehen, da bei NORRIS [134] (2. Fall) nach Dosiserhöhung von DPH der Zustand der kleinen Patientin sich verschlechterte und bei BRUMLIK [28] das myasthenische Syndrom bei versuchter Wiederaufnahme der DPH-Therapie wieder auftrat. BRUMLIK [28] schließt aus der Tatsache, daß der DPH-Spiegel 12 Tage nach Absetzen von DPH noch 37 µg/ml betrug, daß der Metabolismus von DPH in der Leber gestört sein könnte oder zu langsame Ausscheidung durch die Nieren oder abnormale Speicherung vorliegen könnte. Ferner schließt er eine immunologische Genese der myasthenischen Syndrome durch Hydantoinderivate nicht aus, so wie sie für Trimethadion von PETERSON [143] und BOOKER [21] diskutiert wird. NORRIS [134] stellte aus den Ergebnissen von Tierversuchen mit DPH an Ratten folgende Hypothesen auf:

1. Bei <u>niedrigen</u> Dosen potenziert DPH den Curare-Effekt, ein positiver Tensilon^{R}-Test ist nachzuweisen. Daraus folgt: DPH hemmt Acetylcholin kompetitiv (nicht depolarisierend).
2. Bei <u>hohen</u> Dosen potenziert DPH die Decamethonium-Blockade, es ist kein positiver Tensilon^{R}-Effekt nachzuweisen, sondern die DPH-Blockade wird durch Tensilon^{R} verstärkt. Daraus folgt:
   a) DPH depolarisiert die Endplatte.
   b) DPH hat Anticholinesterase-Effekt.

1.1.2 <u>Oxazolidinderivat: Trimethadion</u>

2 Fälle von myasthenischem Syndrom durch Trimethadion sind beschrieben.(BOOKER [21], PETERSON [143])

In beiden Fällen war bulbäre Schwäche (Schluckschwierigkeiten, nasale Sprache, Ptosis, Diplopie) vorhanden. Im Fall von PETERSON [143] waren auch die proximalen Extremitätenmuskeln von der Schwäche betroffen, im Fall von BOOKER [21] trat

eine myasthenische Krise mit Schwäche der Atemmuskulatur und Lähmung der Sprachmuskeln nach einem grand mal-Anfall auf.

Labor: In beiden Fällen war der diagnostische Tensilon^{R}-Test positiv. PETERSON [143] wies Antikörper gegen Muskel- und Thymusgewebe und antinukleäre Antikörper gegen Muskel nach, BOOKER [21] fand antinukleäre Antikörper, aber keine antimuskulären Antikörper.

Die elektrophysiologische Diagnostik zeigte zunehmende Amplitudenabnahme bei repetitiver Stimulation.

Die Dosis von Trimethadion betrug 1200 bzw. 1800 mg täglich und wurde 8 bzw. 6 Monate gegeben.

Die Therapie bestand in Absetzen bzw. allmählichem Ausschleichen von Trimethadion und Einnahme von Prostigmin bzw. Pyridostigmin, um den myasthenischen Status zu kompensieren. Nach 4 1/2 bzw. 6 Monaten waren die Patienten symptomfrei.

Die Schwäche ist myasthenischer Natur, da sie auf den Tensilon^{R}-Test anspricht und da die pathologischen Ergebnisse der elektrophysiologischen Diagnostik sich nach Tensilon^{R}-Gabe normalisieren. Es ist anzunehmen, daß die myasthenische Reaktion nicht durch einen direkten pharmakologischen Effekt von Trimethadion zustandekommt. Dagegen spricht die monatelange Rückbildungszeit (die kürzer sein müßte, wenn Trimethadion einen direkten pharmakologischen Effekt bei der neuromuskulären Übertragung hätte) und die Gegenwart von Autoantikörpern. Es ist bekannt, daß Trimethadion gelegentlich den immunologischen Status ändern kann. So wird die myasthenische Reaktion (und auch andere Phänomene wie z.B. bei PETERSON [143] nephrotisches Syndrom, Schilddrüsenschwellung, positiver LE-Test) als ein durch Trimethadion ausgelöstes Autoimmungeschehen interpretiert.

1.2 Penicillamin

Myasthenische Reaktionen nach Penicillamin sind sehr selten und erst seit jüngster Zeit (1973, MIEHLKE [124]) bekannt. Veröffentlicht sind bisher 22 Fälle, und zwar 20 Fälle von Patienten mit rheumatoider Arthritis (19 Frauen und 1 Mann)

(BRÖLL [27], BUCKNALL [29], OTT [137], SEITZ [161]) und je 1 Fall mit Lupus erythematodes (CAMUS [35]) und Morbus Wilson (CZLONKOWSKA [44]), die unter Penicillamin-Therapie myasthenische Syndrome entwickelten.

In der Mehrzahl der Fälle handelte es sich um okuläre myasthenische Syndrome mit Ptosis und Diplopie, auch bulbäre Formen (Ptosis, Diplopie, Dysphagie, Dysarthrie, Kauschwierigkeiten) wurden beobachtet, noch seltener proximal betonte generalisierte Schwäche der Extremitätenmuskeln, die in einem Fall (SEITZ [161]) von myogener Ateminsuffizienz begleitet war und in einem weiteren Fall (SEITZ [161]) schließlich zu einem fatalen Atemstillstand führte.

SEITZ [161] und BUCKNALL [29] suchten nach antinukleären Faktoren und muskelspezifischen Antikörpern. In 5 Fällen, in denen SEITZ [161] Untersuchungen auf antinukleäre Faktoren durchführen ließ, fiel der Nachweis antinukleärer Faktoren negativ aus, der Nachweis von Antikörpern gegen Muskelgewebe war in 5 Fällen negativ, in einem Fall fraglich positiv. Dagegen war bei BUCKNALL [29] der Test auf antinukleäre Faktoren in 2 Fällen positiv und in 2 Fällen schwach positiv. In diesen 4 Fällen war der Nachweis organspezifischer Muskelantikörper negativ.

Tensilon- bzw. Neostigmin-Tests verliefen bei den Patienten, bei denen sie durchgeführt wurden, immer positiv.

SEITZ [161] überprüfte die Muskelantwort auf supramaximale Nervenreizung in 9 Fällen. In der Mehrzahl dieser 9 Patienten zeigte das Stimulationsmyogramm Charakteristika der Myasthenie.

In 3 Fällen von SEITZ [161] fanden sich in der Muskelbiopsie Einzelfaseratrophien und Rundzelleninfiltrate.

Penicillamin wurde meist in Dosen von 500 bis 1000 mg täglich verabreicht. Die Muskelsymptome traten 2 bis 13 Monate nach Beginn der Penicillamin-Therapie auf.

Die Therapie besteht im Absetzen von Penicillamin und in der Verabreichung von Cholinesterasehemmern. Die Symptome bilden sich nach mehreren Wochen bis Monaten zurück.

Daß Penicillamin mit der Auslösung von myasthenischen Syndromen in ursächlichem Zusammenhang steht, ist dadurch gesichert, daß die nach vorübergehender Unterbrechung der Penicillamin-Therapie verschwundenen Muskelsymptome im Fall der Wiederaufnahme der Penicillamin-Therapie wieder auftraten. Als Ursache der myasthenischen Syndrome durch Penicillamin werden immunpathologische Vorgänge diskutiert. Mit dieser Theorie steht in Einklang, daß die Symptome nicht schon bald nach Beginn der Therapie, sondern erst nach einer Behandlungsdauer von einigen Monaten auftraten. Ferner wurden bei Penicillamin-Behandlung auch andere Nebenwirkungen beobachtet, für die eine immunpathologische Genese angenommen wird (nephrotisches Syndrom, Lupus erythematodes-ähnliche Prozesse).

1.3 Antibiotika

Die Tatsache, daß Antibiotika in den neuromuskulären Übertragungsmechanismus eingreifen können, wurde im Jahre 1941 von ROBINSON und MOLITOR entdeckt: Thyrotricin verursachte im Tierexperiment Atemstillstand. 1956 wurden die ersten 4 klinischen Fälle bekannt (PRIDGEN [147]): Nach intraperitonealer Instillation von Neomycin kam es zur Apnoe. Die Anzahl der bisher beschriebenen Fälle beläuft sich auf über 100. In der Mehrzahl der Fälle ist Neomycin das verursachende Agens, jedoch können auch Streptomycin, Kanamycin, Gentamycin, Colistin = Polymyxin E, Colistinmethansulfonat (= CMS), Polymyxin B (und Bacitracin) beim Menschen Nebenwirkungen auf den neuromuskulären Übergang haben. Der Einfluß anderer Antibiotika (Polymyxin A,Viomycin,Paromomycin und - umstritten: Methylpyrrolidintetracyclin, Chloromyphencol-Natrium-Hemisuccinat, Oxytetracyclin und Lincomycin - auf die neuromuskuläre Übertragung wurde im Tierexperiment nachgewiesen, beim Menschen bisher jedoch noch nicht beobachtet. Eine tiefere Kategorisierung der auf den neuromuskulären Übergang wirkenden Antibiotika ist nicht möglich, da sich bei ein und demselben Antibiotikum die Symptome dieser Nebenwirkung jeweils verschie-

den manifestieren können und auf jeweils verschiedene Therapiemöglichkeiten ansprechen, während Antibiotika verschiedener chemischer Struktur gleiche Symptome hervorrufen können, die mit gleicher Behandlung erfolgreich bekämpft werden können.

Das klinische Bild ist verschiedenartig, je nachdem, welche Muskelgruppen von dem neuromuskulären Block erfaßt sind. Hauptunterschied ist dabei die Beteiligung oder Nichtbeteiligung der Atemmuskulatur. So kann

1. bulbäre Schwäche und / oder Schwäche eines Teils oder der gesamten Körpermuskulatur unter Aussparung der Atemmuskulatur vorhanden sein: Diese Verteilung wurde beobachtet bei Streptomycin (LODER [112]), Gentamycin (HOLTZMAN [81]) und Colistinmethansulfonat (GOLD [72]).

Oder es beherrscht

2. die Schwäche bzw. Lähmung der Atemmuskulatur das Bild, wobei Schwäche der anderen Muskelgruppen vorausgeht und dann gleichzeitig besteht. Dieser Ausfall der Atemmuskulatur kam häufiger vor als die Lähmung der übrigen Körpermuskulatur unter Aussparung der Atemmuskulatur. Folgende Antibiotika verursachten Apnoe oder myogene Atemdepression: Neomycin (BENZ [15], BUSH [32], BODLEY [19], COOPER [42], DAVIDSON [46], DOREMUS [48], EMERY [57], ENGEL [59], FERRARA [63], GLIEDMAN [71], JONES [87], KOWNACKI [98], MANN [115], MARKALOUS [116], Mc CORKIE [120], MIDDLETON [123], PERCY [140], PITTINGER [145], PRIDGEN [147], ROSS [154], STECHISHIN [168], SWIERBUTOWICZ [176], WEBER [185]), Streptomycin (BARIOW [6], BENZ [15], BENNETTS [14], BODLEY [19], BUSH [31], FISK [65]), Kanamycin (Mc QUILLEN [122], MULLETT [131], REAM [152]), Gentamycin (HALL [77], WARNER [184]), Colistinmethansulfonat (ANTHONY [5], DUNCAN [53], Mc QUILLEN [122], PARISI [139], PERKINS [141], LINDESMITH [110], RAPIN [151], ZAUDER [192]) und Polymyxin B (LEVINE [109], POHLMANN [146], SMALL [164], LINDESMITH [110]). Dieser Atemstillstand trat in den meisten Fällen postoperativ nach intraperitonealer oder intrapleuraler Instillation von Neomycin und Streptomycin auf, es sind jedoch auch Fälle von Atemmuskellähmung durch Antibiotika beschrieben, die nicht nach Operationen vorkamen.

Labor: Die Konzentration der Antibiotika im Blut wurde leider nur sehr selten bestimmt. In 5 Fällen wurden Werte innerhalb des therapeutischen Normbereichs gemessen (Mc QUILLEN [122], GOLD [72], LEVINE [109], LINDESMITH [110], ZAUDER [192]), in einem Fall (PARISI [139]) ein extrem erhöhter CMS-Blutspiegel von 100 µg/ml (therapeutischer Normbereich: 3 - 6 µg/ml). - In einigen Fällen wurden erhöhte Blutharnstoffstickstoffwerte (BUN) zur Dokumentation einer Nierenfunktionsstörung gemessen. - In wenigen Fällen (Mc QUILLEN [122], ROSS [154], WARNER [184]) wurden niedrige bzw. erniedrigte Konzentrationen von Calcium im Serum gemessen. LEVINE [109] fand bei seiner Patientin erniedrigte Werte des ionisierten Calciums (2,1 mg/100 ml) während der Apnoe.

Aussagen über die Veränderungen elektrophysiologischer Parameter durch Antibiotika am menschlichen Muskel können sich nur auf wenige Arbeiten stützen, in denen während der neuromuskulären Blockade elektrophysiologische Diagnostik vorgenommen wurde. Für Neomycin (ROSS [154]), CMS (ZAUDER [192]), CMS in Kombination mit Kanamycin (Mc QUILLEN [122]), Kanamycin (WRIGHT [189]) und Gentamycin (WARNER [184]) liegen solche Berichte vor. Der wichtigste Befund ist hierbei die Abnahme der Amplitude des vom Muskel abgeleiteten Potentials bei repetitiver Stimulation des Nerven.

Neomycin wurde in einer großen Zahl von Fällen bei Operationen in Mengen von 0,1 bis 10 g, Streptomycin in einigen Fällen in Mengen von 1 bis 10 g, Kanamycin in einem einzigen Fall (MULLETT [131]) in einer Menge von 75 mg und Polymyxin B, ebenfalls in nur einem Fall (SMALL [164]), in einer Menge von 100 mg (zusammen mit 100 000 Einheiten Bacitracin) zur Prophylaxe und Therapie von Peritonitis bzw. Pleuritis in die Peritoneal- oder Pleurahöhle instilliert. Der Atemstillstand trat in den typischen Fällen ca. 10 bis 40 Minuten später auf. Die meisten Fälle von neuromuskulärer Lähmung traten nach intraperitonealer Applikation auf. In einigen Fällen (COOPER [42], MARX [117], ROSS [154], VILJOEN (Fall 1) [181]) wurde postoperativ auftretende Apnoe auf die präoperative orale Gabe von Neomycin in Mengen von insgesamt 6 bis 8 g während

einen Zeitraumes von 2 bis 16 Tagen zurückgeführt, die hier nicht, wie in einigen anderen Fällen, mit intraoperativer, intraperitonealer Verabreichung von Neomycin kombiniert war. In allen diesen Fällen (COOPER [42], MARX [117], ROSS [154], VILJOEN [183] Fall 1) waren caracinomatöse Darmwandveränderungen, intestinale Blutungen oder Ileus vorhanden, die als Ursache gesteigerter Neomycin-Resorption angesehen werden. Intraoperative Instillation einer Neomycin-Lösung in das Darmlumen (VILJOEN [183] Fall 2) wurde in einem weiteren Fall als Ursache einer postoperativen Apnoe betrachtet, ähnlich wie bei BALL [1], wo Neomycin zusätzlich zur intraluminalen Instillation intramural in den Darm injiziert wurde. - Auch bei der Anwendung als Spray kann es zu dieser Nebenwirkung kommen: Ein Fall postoperativer Apnoe ist beschrieben, bei dem die subkutanen Gewebe eines Babys intraoperativ mit einer Kombination von Neomycin und Polymyxin eingesprüht wurden (BUSH [32]). BARLOW berichtet über eine myogene Atemdepression, die sich intraoperativ 30 Minuten nach dem Besprühen des Oesphagus mit Neosporin (enthält Polymyxin B, Zink-Bacitracin und Neomycin-Sulfat) einstellte. Auch durch unvorhergesehen aus der Niere in den retroperitonealen Raum ausgetretenes Kontrastmittel, das 2,5 % Neomycin enthielt, kam es bei einem Kind zur Apnoe (PERCI [140]). Aus einer Pankreas-Pseudocyste wurde nach dem Einlegen von mit Neomycin getränkten Tampons soviel Neomycin resorbiert, daß Schwäche der Atemmuskulatur auftrat (DAVIDSON [46]). Nach einwöchiger präoperativer Behandlung mit 75 mg Colistimethat i.m. täglich trat postoperativ ebenfalls Apnoe auf (ZAVLER [192]). Streptomycin, Kanamycin, Gentamycin, Colistinmethansulfonat und Polymyxin B, i.v. oder i.m. in üblichen oder überhöhten Dosen injiziert, führten innerhalb weniger Tage, manchmal auch innerhalb von Stunden, zur Ausbildung der Symptome. Nebenwirkungen von Antibiotika am neuromuskulären Übergang können also

bei jeder Verabreichungsart vorkommen.

Die Therapie unterscheidet sich je nachdem, ob die Lähmung der Atemmuskulatur das Bild beherrscht oder die Atemmuskulatur nicht beteiligt ist, nur durch eine einzige Maßnahme: Bei Apnoe ist Intubation und Beatmung die sofort notwendige, lebensrettende Therapie der Wahl. Erst nach dieser Sofortmaßnahme kann man versuchen, die Muskellähmung durch Einsetzen von Antagonisten zu beseitigen. Neostigmin und Calcium weisen unterschiedliche Erfolge auf, auch manchmal bei ein und demselben Antibiotikum. Es gibt Fälle, in denen Calcium i.v. einen guten Effekt hatte (LEVINE [109], JONES [87], MULLETT [131], WARNER [184]). Diesen stehen Fälle gegenüber, in denen die Gabe von Calcium zu keiner merklichen Veränderung führte (REAM [152]). Das gleiche gilt für die Cholinesterasehemmer Neostigmin und Edrophonium: Hier wurde deutliche Besserung, leichte Besserung und auch keine Wirkung beobachtet. Der geeignete Antagonist kann zum baldigen Wiedereinsetzen der Spontanatmung bzw. zur Verbesserung der inspiratorischen Kraft bei vorhandener flacher Atmung führen. Der Atemstillstand ist prinzipiell reversibel, in einigen Fällen trat jedoch der Tod ein. Auch bei myasthenischen Bildern unter Aussparung der Atemmuskulatur kann man eine Therapie mit Antagonisten versuchen. Es versteht sich von selbst, daß das verantwortliche Antibiotikum abgesetzt wird, wenn es nicht in einmaliger Applikation, sondern immer wieder in gleichen Dosen in gleichen Abständen gegeben wird. Die Symptome verschwinden dann innerhalb von einigen Stunden bis zu wenigen Tagen. Bei gleichzeitig bestehendem, durch das Antibiotikum hervorgerufenen akutem Nierenversagen kann Hämodialyse angewandt werden, um das Antibiotikum schneller zu eliminieren (DUNCAN [55]). Wird das Antibiotikum weiter gegeben und ist die Rückbildungszeit der Symptome kurz, so treten die Symptome periodisch nach jeder Injektion auf, um vor der nächsten Injektion wieder zu verschwinden (GOLD [72]).

In bestimmten Fällen mußte aus klinisch zwingenden Gründen oder aus wissenschaftlichem Interesse die Antibiotikatherapie wieder aufgenommen werden. Bei diesen "Provokationsversuchen" kam es zum Wiederauftreten der Symptome. Somit sind die verwendeten Antibiotika als Ursache der Symptome gesichert. - Die Nebenwirkung der Antibiotika auf den neuromuskulären Übergang wurde sowohl bei normalem (therapeutischen), als auch bei erhöhtem Blutspiegel der Antibiotika beobachtet. Letzterer kann bedingt sein durch

- überhöhte Dosis: besonders bei Kindern ist relative Überdosierung häufig.
- verminderte Ausscheidung über die Nieren bei chronischen Nierenkrankheiten oder bei sich während der Therapie entwickelnden Nierenfunktionsstörungen.
- große Resorptionsflächen (Pleura, Peritoneum, subkutanes Gewebe). Über entzündlich veränderte Oberflächen, also das Peritoneum (Peritonitis) bei intraperitonealer Anwendung von Antibiotika und die Mucosa des Verdauungstraktes (Colitis ulcerosa, Colon-Carcinom) bei oraler Anwendung von Antibiotika, erfolgt die Resorption von Antibiotika schneller und leichter. Neolymphin, das ist Neomycinsulfat gebunden an niedermolekulares Dextransulfat, soll fast nicht aus der Peritonealhöhle resorbiert werden (MARKALOUS [116]).

Ferner erleichtern folgende Bedingungen das Auftreten des neuromuskulären Blocks durch Antibiotika:

- vorausgehende Äther-Narkose (Äther potenziert die durch Neomycin hervorgerufene neuromuskuläre Blockade)
- vorausgehende Anwendung von depolarisierenden (Dekamethonium, Suxamethonium) und nicht depolarisierenden (d-Tubocurarin, Gallamin) Muskelrelaxantien
- Anwendung mehrerer Antibiotika gleichzeitig
- bestehende Hypocalcämie: - bei Hypoparathyreoidismus
  - durch Verabreichung von Citratblut
- bestehende Myasthenis gravis
- bestehender sehr schlechter Allgemeinzustand.

Aber auch ohne daß eine dieser Bedingungen erfüllt ist, kann es zum Auftreten myasthenischer Syndrome durch Antibiotika kommen. - Welcher Art der durch Antibiotika hervorgerufene neuromuskuläre Block ist, ist umstritten. Grundsätzlich könnte er sein:

1. präsynaptisch
2. postsynaptisch: a) nicht depolarisierend = curariform
   b) depolarisierend

Es wird diskutiert, daß der Block je nach Konzentration des Antibiotikums am neuromuskulären Übergang und dem Vorhandensein anderer Stoffe zwischen depolarisierend und nicht depolarisierend wechseln kann. Einige Autoren favorisieren die Theorie des präsynaptischen Blocks, und zwar in dem Sinn, daß Antibiotika die Freisetzung von Acetylcholin in ähnlicher Weise vermindern wie eine erhöhte Magnesium-Konzentration, d.h. also, Antibiotika würden antagonistisch zu Calcium wirken.

Anhang

RAMACHANDRAN [149] berichtet über 2 Fälle von myasthenischem Syndrom nach einer Emetin-Therapie wegen hepatischer Amöbiasis.

In seinem ersten Fall trat beidseitige Ptosis und Schwäche der Gesichtsmuskulatur auf bei unauffälliger Funktion der inneren Augenmuskeln und in seinem zweiten Fall nur beidseitige Ptosis.

Im ersten Fall war der Tensilon-Test deutlich positiv, im zweiten nicht besonders deutlich.

Die Symptome zeigten sich nach 3 bzw. 4 Tagesdosen von 40 mg Emetin.

Nach dem Absetzen von Emetin verschwanden die myasthenischen Syndrome.

Ein im zweiten Fall durchgeführter Provokationsversuch mit Emetin war nicht erfolgreich.

2. Adynamische Syndrome

Bei der Abhandlung der adynamischen Syndrome, die durch erniedrigten Serum-Kalium-Spiegel hervorgerufen werden, erhebt sich die Frage, inwieweit diese Syndrome tatsächlich nur funktionelle Myopathien aufgrund der Veränderung des Membranpotentials sind und ob nicht doch bei den meisten hypokaliämischen adynamischen Syndromen Strukturveränderungen der Muskulatur vorhanden sind. In einigen Fallbeschreibungen wird die Schwäche beschrieben und die Kaliumkonzentration genannt, während in anderen Arbeiten darüberhinaus pathologische Biopsien beschrieben und erhöhte Serumenzymwerte angegeben sind. Somit kann durch die Hypokaliämie eine Strukturmyopathie hervorgerufen werden. Ob bei hypokaliämischen adynamischen Syndromen notwendigerweise Strukturveränderungen vorhanden sind, muß offen bleiben. Da für alle Pharmaka, die hypokaliämische adynamische Syndrome auslösen können, auch pathologische Biopsien beschrieben sind, und die Muskelsymptome in den verschiedenen Veröffentlichungen ähnlich waren, unabhängig davon, ob die Autoren sie als "hypokaliämische Paralyse" (im Sinn von Funktionsmyopathie) oder als "hypokaliämische Myopathie" im Sinn von Strukturmyopathie) deuteten, werden hypokaliämische adynamische Syndrome und hypokaliämische Strukturmyopathien hier zusammen unter II.2.a) behandelt.

II. Strukturmyopathien

1. Klassische Arzneimittel-induzierte Strukturmyopathien

1.1 Corticosteroide

Die Steroidmyopathie ist die bekannteste der Arzneimittel-induzierten Myopathien. Mit der Veröffentlichung der ersten auf Steroidtherapie zurückgeführten Fälle von Myopathie (DUBOIS [51], 1958) begann eine Serie von zahlreichen Fallbe-

schreibungen. [Arlet [illegible], BECKMANN [illegible], BECKMANN [illegible], BRAUN [illegible], BYERS [illegible], CAMBIER [illegible], COLINET [illegible], COOMES [illegible], COSTE [illegible], DAMESHEK [illegible], DUBOIS [illegible], ENGEL [illegible], FAIVRE [illegible], GOLDING [illegible], HAGSTRÖM [illegible], HARMAN [illegible], HUME KENDALL [illegible], KAISER [illegible], KAISER [illegible], KELLEY [illegible], LEFEBVRE [illegible], LERIQUE [illegible], Mac LEAN [illegible], MOLLARET [illegible], MOSER [illegible], PERKOFF [illegible], RAFFI [illegible], SATOYOSHI [illegible], STRANDBERG [illegible], THIODET [illegible], WILLIAMS [illegible], YATES [illegible]. Das auf den letzten Seiten aufgeführte Literaturverzeichnis erhebt bei diesem Kapitel keinen Anspruch auf Vollständigkeit). Die Steroidmyopathie hat auch Eingang in gängige Lehrbücher gefunden. Da es das Hauptanliegen dieser Arbeit ist, unbekanntere Arzneimittel-induzierte Myopathien vorzustellen, wird hier nur ein kurzer Abriß der Steroidmyopathie gegeben.

Die bei der Steroidmyopathie auftretende Muskelschwäche hat meist eine typische Verteilung: Am stärksten sind die proximalen Muskeln der unteren Extremitäten und des Beckengürtels betroffen, schwächer und seltener (in etwa der Hälfte der Fälle) auch die proximalen Muskeln der oberen Extremität und des Schultergürtels. In der Regel ist die Verteilung der Paresen symmetrisch. Die befallenen Muskeln sind atrophisch. Ausgespart sind so gut wie immer: Vorderarm- und Handmuskeln, Gesichts-, Hals- und Rumpfmuskeln, Kau- und Schluckmuskeln und das Myokard. Entsprechend dem Verteilungsmuster geben die Patienten folgende Beschwerden an: Schwierigkeiten beim Aufstehen vom Stuhl, beim Aufrichten aus dem Liegen und aus der Hocke, beim Treppensteigen, Stürze ohne ersichtlichen Grund, Schwierigkeiten beim Heben der Arme, z.B. beim Kämmen und Rasieren. Selten kommen Muskelschmerzen und Muskelkrämpfe vor.

In der Mehrzahl der Fälle tritt die Myopathie allein ohne Zeichen eines Cushing-Syndroms auf, nur in etwa einem Drittel der Fälle ist ein Cushing-Syndrom nachzuweisen.

Die Enzymaktivitäten von CPK, SGOT, SGPT und Aldolase sind meistens normal, in seltenen Fällen erhöht. Serumkreatin

und Kreatinurie sind öfters normal als erhöht, während bei Kindern häufiger eine Hyperkreatinurie festgestellt wird.

Das Elektromyogramm kann bei der Steroidmyopathie folgende pathologische Veranderungen zeigen: Verkürzte mittlere Potentialdauer, vermehrt polyphasische Potentiale, Amplitudenerniedrigung, Interferenzkurve schon bei geringer Kraftentfaltung.

Die bioptisch nachzuweisenden Veranderungen bei der Steroidmyopathie sind oft minimal. Lichtmikroskopisch findet man Unterschiede im Faserkaliber, Proliferation der Sarkolemmkerne, granuläre, hyaline oder vakuoläre Degeneration einiger Muskelfasern mit Verlust der Querstreifung, elektronenmikroskopisch Glykogenablagerungen zwischen den Myofibrillen, Degeneration von Myofibrillen und Mitochondrienveränderungen im Sinne einer Volumenzunahme, Vakuolisierung und Degeneration. Zeichen von Entzündung sind nicht vorhanden.

Corticosteroide werden unter anderem als Dauertherapie bei Erkrankungen des Bewegungsapparates und bei Kollagenosen verwendet, bei denen Muskelatrophie als Sekundärerscheinung auftritt. Diese Muskelatrophie als Folge der Grundkrankheit kann die Steroidmyopathie oft maskieren, vor allem wenn letztere sich langsam entwickelt.

Am häufigsten ruft Triamcinolon Myopathien hervor, ihm folgen Prednison, Dexamethason, Paramethason, Cortison, Prednisolon und Betamethason. Die Zeitspanne vom Beginn der Steroidtherapie bis zur klinischen Manifestation weist eine große Variationsbreite auf: Sie beträgt von 1 Woche bis zu zwei Jahren. Diese Latenzzeit ist auch von der Art des verwendeten Präparates abhängig, sie ist im Mittel am kürzesten bei Triamcinolon (9 Wochen) und am längsten bei Cortison (29 Wochen). Nach intramuskulärer Injektion von Corticosteroid-Kristallsuspensionen kann es zu einer lokalen Muskelschädigung kommen.

Nach der Diagnose einer Steroidmyopathie gibt es 3 prinzipielle Möglichkeiten des Vorgehens:

1. Absetzen des Corticosteroids
2. Verminderung der Dosis

2. Umsetzen auf ein anderes Präparat (von einem fluorierten auf ein nicht-fluoriertes)

Nach dem Absetzen verschwinden die Symptome innerhalb von Wochen bis Monaten, die mittlere Heilungsdauer beträgt 7 Monate. Bei Präparatwechsel und Dosisminderung muß man mit längerer Rückbildungszeit rechnen.

Die Pathogenese der Steroidmyopathie ist noch unklar. Die katabole Wirkung der Corticosteroide spielt sicher eine Rolle.

1.2 Chloroquin

Die Zahl der beschriebenen Fälle der Chloroquin-Myopathie erreicht zwar die der Steroidmyopathie bei weitem nicht, trotzdem ist die Chloroquin-Myopathie zu den bekannteren Arzneimittel-induzierten Strukturmyopathien zu rechnen. (BEGG[11], BLOM[16], CHAPMAN[37], DUMAS[52], EADIE[54], EBRINGER[55], EBRINGER[56], GARCIN[63], GRACIN[70], HUGHES[85], KARSTORP[92], LEADING ARTICLE[105] und [106], PANAHI[132], WEBER[186], WRIGHT[187]). Sie wurde ebenso wie die Steroidmyopathie in Übersichtsarbeiten als wichtige Nebenwirkung der Chloroquin-Myopathie dargestellt und ist auch in Lehrbüchern kurz erwähnt. Deshalb beschränke ich mich hier auf eine kurze Darstellung.

Die Muskelschwäche beginnt zunächst in den Muskeln des Beckengürtels und der unteren Extremitäten, wo vor allem die proximalen Muskelgruppen befallen sind. Bei fortgesetzter Behandlung werden auch die Muskeln des Schultergürtels und der oberen Extremität betroffen, die Lähmung dehnt sich auch auf die distalen Muskelgruppen der Extremitäten aus. Rumpfmuskeln, Nacken-, Gesichts-, Kau- und Schluckmuskeln und gelegentlich auch die äußeren Augenmuskeln können in den myopathischen Prozeß mit einbezogen werden. Die befallenen Muskeln sind meist atrophisch.

Neben der Myopathie können gleichzeitig folgende durch Chloroquin-Nebenwirkung verursachte Veränderungen vorhanden sein: - reversible Corneatrübungen
- irreversible Retinopathie
- Entfärbung des Haares mit weiß-gelblichem Ton
- Parästhesien, Sensibilitätsstörungen.

Labor: Die Serum-Enzymaktivitäten, insbesondere von SGOT und CPK, sind fast immer erhöht.

Das Elektromyogramm zeigt neben der myogenen Veränderung (Verkürzung der mittleren Potentialdauer und Polyphasie) meist auch als periphere neurogene Läsion gedeutete Fibrillationspotentiale.

Bioptisch läßt sich in der Mehrzahl der Fälle eine vakuoläre Myopathie nachweisen. In den Vakuolen ist Glykogen enthalten. Daneben findet man unspezifische myopathische Veränderungen mit Einzelfaserdegeneration und Vermehrung der Sarkolemmkerne.

Chloroquin wird oft zur Therapie von Krankheiten benützt, die auch die Muskulatur schädigen (pcP, SLE, Sarkoidose). Schwer zu beurteilen ist deshalb in diesen Fällen, inwieweit die Veränderungen an den Muskeln Folge der Grundkrankheit oder Folge der Chloroquin-Medikation sind.

Meistens wurde Chloroquin in einer Dosis von 500 mg täglich gegeben. Jedoch traten auch bei niedrigeren Dosen (300 mg pro Woche) Muskelsymptome auf. Es dauert Monate oder auch Jahre nach dem Beginn der Chloroquin-Therapie, bis die ersten Anzeichen einer Myopathie sich bemerkbar machen.

Nach dem Absetzen von Chloroquin ist die Myopathie grundsätzlich reversibel, vereinzelt bleiben Restatrophien ohne wesentlichen funktionellen Ausfall. Die Muskelkraft beginnt wenige Wochen nach dem Absetzen allmählich wieder stärker zu werden, die völlige Rückbildung der Muskelschwäche dauert einige Monate bis etwa 1 Jahr.

Weil auch periphere motorische und sensible Neurone geschädigt sein können, wurde der Terminus "Chloroquin-Neuromyopathie" eingeführt. - Die Muskel-schädigende Wirkung des Chloroquin wird durch die spezifische Affinität des Chloro-

quin zum Myoglobin zu erklären versucht. Die Hemmung glykolytischer Fermente führt zur Anhäufung von Glykogen.

2. Weniger bekannte Arzneimittel-induzierte Strukturmyopathien

2.1 Hypokaliämische Strukturmyopathien

Der durch Medikamente bewirkte Kaliumverlust kann grundsätzlich auf zwei Wegen erfolgen:

1. Durch die Niere: a) durch Lakritze und Carbenoxolon
   b) durch Diuretika
   c) durch Amphotericin B
2. Durch den Darm: durch Laxantien.

Besonders stark ist der Kaliumverlust, wenn, wie in manchen Fällen veröffentlicht, mehrere Pharmaka, die zu Kaliumverlust führen, gleichzeitig angewandt werden. Hypokaliämische Myopathien sind, egal von welchem Medikament sie hervorgerufen werden, in ihrer Symptomatik einander ähnlich. Bevor die Hypokaliämie im erniedrigten Kalium-Serum-Spiegel manifest wird, kann sie in den meisten Fällen aus den EKG-Veränderungen diagnostiziert werden. Die allgemeinen Zeichen der Hypokaliämie (Apathie, Inappetenz, Obstipation, Völlegefühl) können in die richtige diagnostische Richtung weisen.

2.1.1 Lakritze und Carbenoxolon

Die durch Lakritze hervorgerufenen Myopathien gehören zum größten Teil nicht zum Themenkreis dieser Dissertation, da sie selten durch medizinisch verwendete Lakritze, sondern meist durch nutritiv zugeführte sehr große Mengen von Lakritze (in Süßigkeiten oder in Getränken enthalten) ausgelöst werden. Myopathien, die durch als Ulcustherapeutikum verwendeten Lakritzextrakt verursacht wurden, sind nicht bekannt. Lakritze wurde zur Geschmacksverbesserung schlecht schmeckender Arzneimittel verwandt. Bevor Paraaminosalicylsäure in Kapseln oral verabreicht wurde, wurde es in einer Lösung von Lakritzextrakt aufgelöst eingenommen. Neun Fälle

von Myopathien, die durch diese Kombination verursacht wurden, sind beschrieben. (CAYLEY [36], HEARD [79], ROUSSAK [155], STRONG [172]). Dabei kam es zu Steife, Schwäche (bis zur Lähmung)und Schmerzen in den Extremitäten, entweder alle oder nur einzelne Extremitäten oder auch nur Teile einer Extremität (z.B. Finger- und Handmuskeln) betreffend. Jedoch kann auch PAS alleine (durch Kaliumverlust durch Erbrechen und Diarrhoe (Mc INTYRE [121]) und bei Verwendung unreiner Präparate) zu Hypokaliämien führen. Obzwar die Muskelschädigung hier nicht durch Biopsien gesichert wurde, erscheint es - sofern man unterstellt, daß die Muskelsymptome wenigstens zum Teil durch Lakritze hervorgerufen waren - gerechtfertigt, sie unter "Struturmyopathien" einzureihen, da bei den durch übermäßige habituelle Aufnahme von Lakritze hervorgerufenen Myopathien, für die ja derselbe Entstehungsmechanismus gefordert werden müßte, pathologische Biopsien vorlagen. Als wirksames Prinzip der Lakritze wurde am Anfang der 50er Jahre Glycyrrhizinsäure erkannt. Diese ist das Diglucuronid der Glycyrrhetinsäure, deren Hemisuccinat unter dem Namen Carbenoxolon in die Pharmakotherapie eingeführt wurde. DOLL et al. zeigten 1962 in einer Doppelblindstudie die günstige Wirkung des Carbonoxolon (Biogastrone^{R}-Tabletten) auf Magenulcera. Einige Jahre später wurden Carbenoxolon-Kapseln hergestellt, die Carbenoxolon am Pylorus freisetzen sollen und zur Therapie des Ulcus duodeni verwendet werden. 1965 wurde von TURPIE - neben der Natriumretention und dem daraus resultierenden Blutdruckanstieg und Ödemen die von der Lakritze her bekannte Hypokaliämie als Nebenwirkung auch des Carbenoxolons bestätigt. Der erste Fall von hypokaliämischer Myopathie durch Carbenoxolon wure 1966 bekannt (MOHAMED [126] et al.). Seither wurden in der Literatur insgesamt 9 Fälle (BARNES [7], FORSHAW [67], FYFE [68], MITCHELL [125], MOHAMED [126], MORGAN [128], MUIR [130], RANKIN [150], SWALLOW [174]) - alle aus Großbritannien - beschrieben, bei denen so-

wohl Carbenoxolon-Tabletten als auch Carbenoxolon-Kapseln die Ursache von hypokaliämischen Myopathien sind.

Die Carbenoxolon-Myopathie bietet bei der klinischen Untersuchung folgende Symptome:
Die Muskelschwäche ist meist so stark, daß Treppensteigen unmöglich wird, daß der Patient nicht mehr gehen und stehen kann und sich im Bett nicht mehr aufsetzen kann. Die Muskelschwäche bei der Carbenoxolon-Myopathie scheint (was natürlich angesichts der geringen Zahl der beschriebenen Fälle schwer zu beurteilen ist), kein typisches Verteilungsmuster zu haben wie es bei der Steroidmyopathie der Fall ist. So sind in zwei Fällen hauptsächlich die unteren, in einem Fall vor allem die oberen, sonst alle vier Extremitäten gleichmäßig und die Rumpfmuskeln betroffen. Auch über eine asymmetrische Verteilung wird berichtet. Manchmal scheinen die proximalen Muskelgruppen der Extremitäten stärker befallen zu sein als die distalen (in vier Fallbeschreibungen angegeben). Die Atemmuskulatur blieb in allen Fällen von der Muskelschwäche verschont. In einem Fall (MORGAN [128]) äußerte sich die Muskelschädigung als Steifheit, in einem anderen (RANKIN [150]) traten zusätzlich zur Muskelschwäche Krämpfe auf. In der Regel treten in den betroffenen Muskeln Schmerzen, Schmerzen bei Bewegungsversuchen und Berührungsempfindlichkeit auf. Schmerzen können aber auch fehlen. SWALLOW [174] betont in seiner Fallbeschreibung die Abwesenheit von Muskelschmerzen, während Kribbeln als Prodromalerscheinung hier erwähnt wird. Die Sehnenreflexe sind meist vermindert oder fehlen.

Die hypokaliämische Carbenoxolon-Myopathie kann mit den anderen Symptomen der Carbenoxolon-Wirkung (Hypertonie und Ödeme als Folge der Natriumretention (= Pseudohyperaldosteronismus)) kombiniert sein, kommt jedoch auch oft isoliert vor. Es wäre also falsch, Ödeme und Hypertonie als zuverlässige Vorboten einer drohenden Muskelschädigung aufzufassen. In einem Fall war gleichzeitig eine Nephropathie als Folge der Hypokaliämie vorhanden.

Die paraklinischen Untersuchungen bringen folgende Ergebnisse:

Laborwerte: Das Serumkalium lag in allen Fällen (außer MORGAN [128], Kalium nicht bestimmt) um oder unter 2 mEq/l, meist um 1,7 mEq/l. - Die Enzymaktivitäten im Serum von CPK, LDH, SGOT, SGPT und Aldolase sind erhöht. - In drei Fällen wurde die Myoglobinurie spektroskopisch nachgewiesen, in zwei weiteren vermutet.

In drei Fällen wurde die Elektromyographie durchgeführt, die immer pathologische Ergebnisse brachte. Beschrieben sind:

1. Spontanaktivität:
   - Fibrillationspotentiale
   - positive scharfe Wellen
2. Potentiale motorischer Einheiten:
   - verkürzte mittlere Potentialdauer
   - Polyphasie
3. Aktivitätsmuster bei voller Willkürinnervation:
   - volles Interferenzbild mit erniedrigten Amplituden

Biopsie: Sie wurde lediglich bei drei Patienten auf dem Höhepunkt der Krankheit durchgeführt. Zwei der Biopsien erbrachten ein histologisches Korrelat der Beschwerden. In den betroffenen Gebieten findet man herdförmige Nekrose von Muskelfasern. Sie ist umgeben von Endzündungszellen. Die Biopsie des Patienten von SWALLOW [174] wies keine Besonderheit außer einer kleinen Ansammlung von Lymphocyten auf. Zwei nach Abklingen der Beschwerden durchgeführte Biopsien waren normal, d.h. die Myopathie ist reversibel.

Die Carbenoxolon-Dosen, die zu Myopathien führten, lagen meist im Normbereich der Carbenoxolon-Dosierung von 150 bis 300 mg/Tag mit einer Ausnahme: In dem Fall von SWALLOW [174] betrug die Tagesdosis 800 mg. Die Dauer der Carbenoxolon-Medikation bis zum Auftreten der Symptome betrug einige Wochen (ca. 2-6). Bei den Carbenoxolon-Kapseln traten die Symptome erst bis zu 1-9 Tagen nach Absetzen des Medikaments auf. Es wird vermutet, daß die Kapseln sich nicht am Pylorus auflösten und einige Zeit im Magen verblieben.

Die Therapie der Carbenoxolon-Myopathie besteht im Absetzen des Carbenoxolons und intravenöser, später oraler Kaliumzufuhr. Die Symptome bilden sich in ca. 1-6 Wochen zurück.

Die Wirkung des Carbenoxolon wird als mineralocorticoid ("Aldosteron-ähnlich") beschrieben. Es ist nachgewiesen, daß Carbenoxolon zu Natriumretention und Hypokaliämie führt. Am wahrscheinlichsten ist die Hypothese, daß Carbenoxolon selbst einen mineralocorticoiden Effekt hat und nicht die Aldosteronproduktion stimuliert, da man normale oder verminderte Aldosteronausscheidung findet. Ob die Myopathie eine Folge der Hypokaliämie ist, oder ob Carbenoxolon zusätzlich einen speziell Muskel-toxischen Effekt hat, bleibt fraglich.

2.1.2 Diuretika

Acht Fälle von Myopathien, die durch Saluretika hervorgerufen worden sein sollen, sind beschrieben.(COHEN [39], GROSS [75], JELIFFE [85], JENSEN [86], (2 Pat.), OH [135], STOKES [170], VAN HORN [180]). Auffällig ist, daß lediglich in zwei Fällen Diuretika die einzige Medikation waren, die zum Kaliumverlust führten (COHEN [39], JELIFFE [85]), in allen anderen kamen noch weitere Kaliumverlust bedingende Agentien (Laxantien (GROSS [75]), Bisacodyl (VAN HORN [180]) und ein Magnesiumlaxans (OH [135])) bzw. Krankheiten (primärer Aldosteronismus (STOKES [170])) hinzu.

Die Muskelschwäche, die bis zur vollständigen Paralyse gehen kann, findet sich vor allem in den oberen und unteren Extremitäten. In einem Fall ging der Muskelschwäche ein Kitzeln voraus. Die Atemmuskulatur ist nicht betroffen. Die tiefen Sehenreflexe können vermindert sein.

Die Hypokaliämie kann gleichzeitig auch zu einer Nephropathie führen. In einem Fall (JELIFFE [85]) führte die durch die Hypokaliämie bedingte erhöhte Empfindlichkeit des Herzmuskels für Digitalis bei gleichzeitiger Digitaliseinnahme zu Rhythmusstörungen, die schließlich zum Tod (Kammerflimmern) führten.

Laborwerte: Der Kalium-Serum-Spiegel lag in allen Fällen um 2,0 mEq/l und darunter. - Erhöhte Enzymaktivitäten von CPK, SGOT, LDH und Aldolase sind, wenn auch selten, erwähnt. JENSEN [86] berichtet bei einem Patienten über eine mit spezifischen Methoden gesicherte Myoglobinurie, während er bei seinem anderen Patienten die Anwesenheit von Myoglobin im

Urin bei fehlenden Erys im Sediment und pos. Benzidintest als wahrscheinlich ansieht.

Elektromyogramme liegen nicht vor.

Biopsien von 4 Patienten und eine Autopsie zeigen Strukturveränderungen des Muskels: In einigen Muskelfasern flockige oder körnige Veränderung der Myofibrillen, Fragmentierung, Vakuolisierung und Nekrose einiger Muskelfasern, herdförmige Phagocyteninfiltrationen, Regenerationsareale einiger Muskelfasern.

Diuretika wurden wegen Hypertonie und Obesitas verordnet.

Die Dosen betrugen: 50 mg bzw. 100 mg Chlorthalidon/Tag bzw. 1000 mg Chlorothiazid/Tag bzw. 20 mg Clopamid/Tag. Die Symptome traten nach ca. 2 Wochen bis 8 Monaten nach Beginn der Diuretika-Therapie auf.

Nach dem Absetzen der Diuretika und unter Kaliumsubstition normalisierte sich die Muskelkraft nach 3 Tagen bis 2 Wochen.

Der durch Benzothiadiazin-Derivate und -Analoge und durch Clopamid bewirkte renale Kaliumverlust ist allgemein bekannt.

2.1.3 Amphotericin B

Amphotericin B wird seit 1956 (VANDEPUTTE) als Fungistatikum verwendet. Der erste Fall eines adynamischen Syndroms durch Amphotericin B ist 1958 (LITTMAN [111]) kurz beschrieben. Die Zahl der mittlerweile veröffentlichten Fälle beläuft sich auf insgesamt 8 (davon einer in japanischer Sprache und hier nicht berücksichtigt).(DRUTZ [49], HOLEMAN [80], LITTMAN [111], Mc CHESNEY [119], MURAI [132], SANFORD [157]). HOLEMAN [80] erwähnt in seinem Report über 47 mit Amphotericin B behandelten Patienten, daß 90% der Patienten über generalisierte Muskelkrämpfe und etwas Schwäche klagten. Die Amphotericin B-Behandlung wird in der Regel stationär durchgeführt und das Auftreten einer großen Zahl von Nebenwirkungen gut beobachtet.

Die Muskelschwäche war in den meisten Fällen stark aus-

geprägt. Sie betrifft vor allem die vier Extremitäten. Die Atemmuskulatur war nicht beteiligt. Manche Patienten konnten nicht stehen und den Kopf oder die Extremitäten nicht vom Bett heben. Schmerzen in den betroffenen Muskeln können vorkommen, Berührungsempfindlichkeit kann vorhanden sein. Die tiefen Sehnenreflexe können hypoaktiv sein.

Gleichzeitig sind Zeichen einer Nephropathie vorhanden: Harnstoffstickstoff ist erhöht, Kreatininclearance erniedrigt, Polyurie, Nykturien, Polydipsie, Proteinurie, Urinzylinder, erhöhte Kaliumausscheidung.

Laborwerte: Die Kaliumwerte waren durchweg erniedrigt, sie betrugen zwischen 0,8 und 2,9 mäq/l. - In den neueren Arbeiten (DRUTZ [49], MURAI [132]) ergaben die Enzymbestimmungen von CPK, SGOT und SGPT erhöhte Werte. - In einem Fall (DRUTZ [49]) lag Myoglobinurie vor. Hier war auch die Kreatinausscheidung im Urin extrem erhöht.

Elektromyogramme wurden leider nicht gemacht.

Eine Muskelbiopsie (DRUTZ [49]) war pathologisch, sie zeigte Muskelfaserdegeneration, Verlust der Quersteifung der Muskelfasern, fettige Vakuolisierung und entzündliche Rundzellinfiltration.

Die Grundkrankheiten, deretwegen Amphotericin B verabreicht wurde, waren Coccidioidomykose und Cryptococceninfektionen.

Die Tagesdosen von Amphotericin B lagen zwischen 25 und 75 mg, die Myopathie trat nach ca. 6-wöchiger bis 6-monatiger Amphotericin B-Applikation auf.

Die Therapie besteht im Absetzen des Amphotericin B und Kaliumsubstition. Nach einigen Tagen bis einigen Wochen verschwinden die Muskelsymptome.

Amphotericin B verursacht eine Nierenschädigung, als deren Folge renaler Kaliumverlust auftritt. Wahrscheinlich ist die tubuläre Kaliumrückresorption unzureichend. Muskelbeteiligung muß nicht notwendigerweise auf die Hypokaliämie folgen.

2.1.4 Laxantien

Durch Diarrhoen kann der enterale Kaliumverlust so

stark werden, daß eine negative Kaliumbilanz mit Hypokaliämie auftritt. Das trifft auch für Diarrhoen zu, die durch Laxantien hervorgerufen werden. Die erste Beschreibung eines hypokaliämischen adynamischen Syndroms stammt von MAARTENSON [113], 1953. Seither sind mindestens insgesamt 6 Fälle bekannt geworden. (AITCHISON [3], BERNING [16], COGHILL [33], HOUGHTON [82], MAARTENSON [113], VAN HORN [180]). Hier ist eine sorgfältige Anamnese besonders wichtig, da für viele die Einnahme von Laxanthien so "normal" ist wie die tägliche Nahrungsaufnahme und deshalb nur auf intensives Befragen angegeben wird.

Es tritt Muskelschwäche, Parese, vor allem der Extremitätenmuskulatur, bis zur Tetraplegie auf. Auch ungleichmäßige, asymmetrische Verteilungen der Schwäche mit Befall nur einzelner Muskelgruppen kommen vor. Der Muskeltonus ist gering, die Muskeln sind schlaff. Taubheitsgefühl und Schmerzen können vorhanden sein. Die tiefen Sehnenreflexe können hypoaktiv sein.

Durch die Hypokaliämie kann eine Nierenschädigung auftreten: Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit, Kreatininclearance und andere Parameter der Nierenfunktion können pathologisch verändert sein.

Laborwerte: Das Serumkalium lag meist unter oder um 2 mEq/l. Die Kaliumausscheidung im Urin war in drei Fällen niedrig. - In einem Fall wurden erhöhte Enzymaktivitäten von CPK, SGOT und Aldolase gemessen.

Elektromyogramme wurden mit einer Ausnahme nicht abgenommen, in diesem einen Fall war das EMG normal.

Die einzige durchgeführte Biopsie brachte folgende pathologische Ergebnisse: Degenerierende, sich homogen anfärbende Muskelfasern mit zentralen Kernen und Verlust der Querstreifung, Bildung großer konfluierender Vakuolen, die mit amorphem, leicht eosinophilem Material gefüllt sind, keine Entzündungszeichen.

Die ursächlichen Laxantien wurden zum Teil in excessiv hohen Dosen und über lange Zeiträume hinweg (Jahre bis Jahrzehnte) eingenommen.

Unter Kaliumsubstition bildeten sich die Symptome in allen Fällen in ungefähr einer Woche zurück.

2.2 Nicht hypokaliämische Strukturmyopathien

2.2.1 Clofibrat

Clofibrat (=Chlorphenoxyisobuttersäure-Äthylester) wird seit Mitte der 60er Jahre zur Therapie von Hyperlipidämien verwendet. Erhöhungen von SGOT und SGPT während der Clofibrat-Therapie wurden schon bald festgestellt. 1968 beobachteten LANGER [100] und LEVY unter 60 Clofibrat-behandelten Patienten zwei Fälle mit Muskelsymptomen und Erhöhungen der Transaminasen und der CPK und drei weitere Fälle lediglich mit Enzymerhöhungen ohne Muskelsymptome. Auf diesen ersten Bericht folgten Studien über große Zahlen von Clofibrat-behandelten Patienten, die keine Muskelsymptomatik entwickelt hatten: VESTER [181] (1969) fand bei 44 Clofibrat-behandelten Diabetikern keinen Patienten mit Muskelsymptomen. Ferner beobachtete VESTER [182] (1970) 22 Diabetiker unter Clofibrat-Therapie 3-5 Jahre lang, wobei der einzige hierbei vorkommende Fall von Muskelschmerzen ohne Muskelschwäche hier nicht auf Clofibrat zurückgeführt werden kann, da normale Enzymwerte, ein nicht pathologisches EMG und eine nicht pathologische Muskelbiopsie vorlagen und die Symptome bei später wieder aufgenommener Clofibrat-Therapie nicht mehr auftraten. SMITH [166] konnte bei insgesamt 452 mit Clofibrat behandelten Patienten im Zeitraum von einem Jahr keinen einzigen Fall von Muskelsymptomen entdecken. KUROKAWA [100] konnte bei zwei Patienten unter chronischer Hämodialyse während einer Behandlung mit 900 mg Clofibrat täglich keinerlei myopathische Zeichen feststellen). Nach der Veröffentlichung weiterer Berichte beläuft sich die Zahl der bisher insgesamt veröffentlichten Fälle von Clofibrat-Myopathien auf mindestesn 36. (BRIDGMAN [26]; DENIZOT [47], FABRE [60, 61], KATSILAMBROS [93], KIJIMA [95], KRA [99], LANGER [101], PIERIDES [142], RUMPF [156], SEKOWSKI [162], SMALS [165]).

darunter waren [illegible] hyperlipidämische, nicht-diabetische, nicht-urämische Patienten, [illegible] hyperlipidämischer Diabetiker, [illegible] hyperlipidämische Patienten mit nephrotischem Syndrom, [illegible] hyperlipidämische Patienten mit chronischem Nierenversagen und [illegible] Patient mit Diabetes mellitus, primärem Hypothyreoidismus und chronischem Nierenversagen und [illegible] hyperlipidämischer Patient mit Diabetes insipidus.

Das dominierende Merkmal der Clofibrat-Myopathie sind die Muskelschmerzen. Sie werden meist als krampfartig beschrieben. Sie können bei Muskelaktion stärker werden und so z.B. die Lageänderung liegender Patienten erschweren bzw. verhindern, was zu Schlafstörungen führt. Krämpfe kommen häufig vor, auch sie können durch Muskelaktion provoziert werden. Muskelschwäche und -steife ist in unterschiedlicher Ausprägung vorhanden. Sie kann z.B. bis zur Unfähigkeit zu gehen und selbstständig zu essen führen. Die tatsächliche Muskelkraft ist schwer zu beurteilen, da die Patienten wegen der Schmerzen die Kraftentfaltung vermeiden. Die Clofibrat-Myopathie ist vor allem in den Extremitäten lokalisiert. Die Atemmuskulatur ist immer ausgespart.

Andere Symptome außer den Muskelsymptomen, die die Diagnose der Clofibrat-Myopathie erhärten könnten, sind selten. Lumbale Rückenschmerzen ohne nähere Definition sind erwähnt. Bei einigen Patienten mit nephrotischem Syndrom traten Durst und Polyurie auf, bei Patienten mit chronischem Nierenversagen verschlechterten sich die Parameter der Nierenfunktion (Ansteigen von Blut-Harnstoffstickstoff und Kreatinin) und besserten sich bei zwei Patienten mit fortgeschrittenem chronischen Nierenversagen nicht mehr, so daß sie Dialyse benötigten (Deshalb ist Clofibrat bei Urämie kontraindiziert).

Laborwerte: Bei den Patienten mit nephrotischem Syndrom und bei den Patienten mit chronischem Nierenversagen wurden Messungen des Blutspiegels von Chlorphenoxyisobuttersäure (= CPIB; als solches erscheint Clofibrat im Blutplasma) und Messungen des freien, nicht an Albumin gebundenen Anteils von CPIB vorgenommen. Bei den Patienten mit nephrotischem Syndrom war der Anteil des freien CPIB vom normalen Wert von

etwa 4% auf ca. 20% erhöht. Bei den Patienten mit chronischem Nierenversagen wurden erhöhte Blutspiegel von Gesamt-CPIB über 150 µg/ml bis 500 µg/ml gemessen. Der normale therapeutische Spiegel liegt zwischen 80 und 150 µg/ml. Der Anteil des freien CPIB war auch hier auf ca. 20-30% erhöht. - Die Kaliumspiegel waren normal. - In der Mehrzahl der Fälle waren die CK-Werte erhöht, weniger häufig auch die SGOT- und SGPT-Werte. Auch Erhöhungen der LDH und Aldolase kamen vor. Bei SMALS [165] ist eine Myoglobinurie erwähnt.

Fünf Elektromyogramme wurden gemacht, davon fielen drei pathologisch aus: Die mittlere Dauer der Potentiale motorischer Einheiten war verkürzt und die Amplituden bei voller Willkürinnervation erniedrigt.

Die teilweise vorgenommenen Biopsien zeigten pathologische Veränderungen: Im Gewebsstück eines Patienten fand man nur mäßige Atrophie einzelner Muskelfasern, in den anderen Fällen zeigten einzelne Muskelfasern Hyalinisierung und Homogenisierung, Verlust der Querstreifung, segmentale Fragmentation, Vakuolisierung und Phagocytose.

Clofibrat wurde meist in Standarddosen von 2,0 g/Tag gegeben, in manchen Fällen von chronischem Nierenversagen nur in der Dosis von 1,0 g/Tag. Manchmal traten die Muskelsymptome schon bald (im Zeitraum von wenigen Tagen) nach Beginn der Clofibrat-Therapie auf, in anderen Fällen dauerte es länger, bis zu 6 Monaten.

Nach Absetzen des Clofibrat bildeten sich die Muskelsymptome binnen einiger Tage bis ca. 2 Wochen zurück. Nur im Fall von KATSILAMBROS [93] persistierten die Muskelsymptome nach Abbruch der Clofibrat-Therapie. In zwei Fällen von nephrotischem Syndrom (DENIZOT [47], FABRE [61]) wurde die Clofibrat-Medikation nicht abgesetzt, sondern durch Albumininfusion (und Dosisreduktion von Clofibrat) wurde die Muskelbeteiligung erfolgreich therapiert.

Daß Clofibrat das auslösende Agens der Myopathie ist, ist durch die positiv ausgefallenen Provokationsversuche von LANGER [101], BRIDGMAN [26] und SEKOWSKI [162] gesichert. Für die Pathogenese der Clofibrat-Myopathie bei hyperlipidämischen Patienten ohne Nierenschaden gibt es keine Hypothesen. Beim

nephrotischen Syndrom spielen zwei Faktoren in der Entstehung der Clofibrat-Myopathie eine Rolle:

1. Die Hypoalbuminämie
2. Die verlängerte Halbwertszeit der renalen Clofibrat-Ausscheidung

Zu 1.: Durch die beim nephrotischen Syndrom auftretende Hypoalbuminämie ist die Zahl der Bindungsstellen für CPIB erniedrigt, wodurch der freie, nicht an Albumin gebundene Anteil von CPIB im Plasma steigt (siehe Laborwerte). Diese freie Fraktion ist der für die Gewebe verfügbare Teil von CPIB. - Zu 2.: Die verlängerte Halbwertszeit der Clofibrat-Ausscheidung kann zur Akkumulation von Clofibrat führen. Aus diesen beiden Gründen sollte beim nephrotischen Syndrom die Dosierung niedriger sein als die Standarddosierung und die CPIB - Werte gemessen werden. - Beim chronischen Nierenversagen kommt es wegen der verminderten Ausscheidung von CPIB zu erhöhten Gesamt-CPIB-Blutspiegeln und zu einem erhöhten freien Anteil von CPIB.

2.2.2 Synthetische Opiate

Pentazocin (=Fortal^{R}) wurde ab 1967 in den USA (dort unter dem Handelsnamen Talwin^{R}) als Analgetikum verwendet. Die Tatsache, daß ihm zunächst keine suchterzeugenden Eigenschaften wie den anderen Morphinderivaten zugeschrieben wurden, erklärt den anfänglich unkritischen Gebrauch, bis dann doch Abhängigkeit auftrat und bekannt wurde. Bei Pentazocin-Abhängigen sind 5 Fälle von Myopathien genau beschrieben, (FLEISS [66], OH [136] (3 Fälle), STEINER [169]), 3 weitere ohne nähere Beschreibung bei OH [136] erwähnt. Des weiteren berichtet SWANSON [175], daß 10 (=33%) der 30 von ihm beobachteten Pentazocin-Abhängigen an den Injektionsstellen neben der Verhärtung der Haut und des Unterhautgewebes Fibrose des darunterliegenden Muskels zeigten. Ferner erwähnt BECKNER [10] 12 Patienten mit Induration der "Weichteile" an Injektionsstellen von Pentazocin, wobei wohl auch Muskelgewebe in die Fibrosierung mit einbezogen ist.

Muskelschwäche ist bei Pentazocin-Myopathie nicht oder nur in mäßigem Schweregrad vorhanden, jedenfalls ist sie nicht das Hauptsymptom der Pentazocin-Myopathie. Das auffallendste Symptom ist die Verhärtung der befallenen Muskeln, sie fühlen sich bis zu hölzern-bretthart an. Als Folge der Sklerose kommt es zu Bewegungseinschränkungen in den Gelenken, auf die die befallenen Muskeln wirken, also zu fibrösen Kontrakturen: z.B. die Kontraktur des M. deltoideus bedingt eine Abduktion der Oberarme und einen Hochstand und ein flügelförmiges Abstehen der Schulterblätter. Durch die Kontraktur der Gesäßmuskeln kommt es zur Einschränkung der Oberschenkelbeugung und zur Abduktion der Oberschenkel, woraus sich ein breitbeiniger Gang ergibt. Die Kontraktur des M. quadriceps führt zu verminderter Beugungsfähigkeit im Kniegelenk. Diese Indurationen finden sich in den Muskeln, in die Pentazocin vom Patienten selbst injiziert wurde. Für die intramuskuläre Selbstinjektion werden der M. deltoideus, die Gesäß- und Oberschenkelmuskeln am meisten benützt, so daß sich hieraus die Lokalisation der Pentazocinmyopathie ergibt. Die befallenen Muskeln sind in der Regel schmerzhaft und berührungsempfindlich. Leichter Muskelschwund kann vorhanden sein.

Über den betroffenen Muskeln kann die Haut Schädigungen aufweisen, die auf die Pentazocin-Injektion zurückgehen: Verhärtung von Unterhautgewebe und Haut und Hautulcera mit pigmentiertem Bereich um die Ulcera. Die Muskelschädigung kann aber auch ohne gleichzeitiges Vorhandensein der Hautschädigung auftreten (OH [136]).

Bei den paraklinischen Untersuchungsmethoden sind nur EMG und Biopsie ergiebig. Die Serumenzyme sind bei Pentazocin-Myopathie meistens normal oder nur leicht erhöht.

Elektromyogramm: Die Anfertigung eines EMG's kann in den fibrös verhärteten Muskelanteilen schwierig sein, weil der Nadeleinstich schlecht gelingt. Leitet man von Gebieten ab, in denen praktisch kein Muskelgewebe mehr vorhanden ist, findet man verminderte oder keine Einstichaktivität und kein Potential motorischer Einheiten. In den anderen Gebieten ist

- je nach Vorhandensein intakten Muskelgewebes - das EMG entweder normal oder kann folgende Veränderungen zeigen:
- Potentiale motorischer Einheiten:
  - verkürzte mittlere Potentialdauer
  - erhöhte Zahl polyphasischer Potentiale
- Aktivitätsmuster bei voller Willkürinnervation:
  kann gelichtet sein.

Biopsie: Die Pentazocin-Myopathie weist ein typisches histologisches Korrelat auf: Die tastbare Verhärtung der befallenen Muskeln resultiert aus dem Ersatz untergegangenen Muskelgewebes durch Bindegewebe. Anfänglich findet sich das Bindegewebe zwischen den Muskelfasern verstreut, bei weiterer Progression kann in einem histologisch zu untersuchenden Gewebsstück lichtmikroskopisch erkennbares Muskelgewebe ganz fehlen. Weiter sieht man Entzündungszellen, die meist herdförmig angeordnet sind.

Die ursächlichen Dosen betrugen 90 bis 360 mg/Tag. Die Symptome führten die Patienten nach 2 1/2 bis 6-jähriger Selbstinjektion von Pentazocin in ärztliche Behandlung.

Die Pentazocin-Myopathie bildet sich im Unterschied zu anderen Arzneimittel-induzierten Myopathien nach Absetzen des Pentazocins nicht zurück, da sich am Ort des gebildeten Bindegewebes Muskelgewebe nicht neu bilden kann (Muskelgewebe ist nicht regenerationsfähig). Deswegen ist die Früherkennung wichtig.

Über den Mechanismus, der die Pentazoncin-Myopathie verursacht, gibt es nur Hypothesen. Die Muskelschädigung könnte durch Bildung von Pentazocin-Kristallen im Muskelgewebe hervorgerufen werden. Das saure Pentazocin präzipitiert in neutralem oder leicht alkalischem Milieu leicht zu Kristallen. - Vereinzelt wurden Muskelschädigungen beobachtet, die über die Injektionsstelle hinausgingen. Zur Erklärung dieses Phänomens kann man entweder einen systemischen Prozeß annehmen (was aber umstritten ist) oder diese Schädigung als Folge der geringeren Aktivität der fibrotischen Muskulatur ansehen.

Auch bei Meperidine (=Demerol^{R}, USA) =Pethidin (=Dolantin^{R})-Abhängigen sind Myopathien beschrieben (ABERFELD [1],

MASTAGLIA [118]). Sowohl klinischer Befund (Muskelinduration und Kontrakturen) als auch EMG und Biopsie ähneln den Befunden bei Pentazocin-Myopathie.

2.2.3 ε-Aminocapronsäure

Durch EACA hervorgerufene Myopathien sind äußerst selten. 2 Fälle (BENNETT [13], KORSAN-BENGTSEN [97]) sind beschrieben, wobei bei einem (BENNETT [13]) EACA als Ursache nur vermutet wird. Hier wurden vor dem Auftreten der Muskelsymptome neben EACA auch andere Medikamente verabreicht. Kurze Provokationstests verliefen mit allen Medikamenten, auch mit EACA, negativ. Wegen Exacerbation der Grundkrankheit wurden dieselben Medikamente außer EACA wieder verabreicht, wobei diesmal keine Muskelschädigung auftrat. So wurden retrospektiv die anderen Pharmaka als ursächliche Agentien ausgeschlossen.

Berichtet wird von Schmerzen und Schwäche in den Extremitätsmuskeln, vor allem in den proximalen Gruppen, und einigen anderen Muskeln.

Laborwerte: CPK, SGOT und SGPT waren erhöht. - Kreatinurie ist in einem Fall beschrieben. - In einem Fall wurde Myoglobinurie als Folge der Muskelnekrose beobachtet.

Das Elektromyogramm zeigt pathologische Veränderungen:
- Potentiale motorischer Einheiten:
  - vermehrte Polyphasie
  - Verkürzung der mittleren Potentialdauer
- Aktivitätsmuster bei voller Willkürinnervation:
  gelichtetes Interferenzbild.

Eine pathologische Biopsie liegt vor, sie zeigt das Bild von ZENKER'scher hyaliner Degeneration.

EACA wurde in einem Fall zur Behandlung eines hereditären angioneurotischen Ödems eingesetzt, im anderen Fall zur Behandlung einer Colitis ulcerosa.

Die Dosierung von EACA war 24 bzw. 30 g/Tag oral. Die Muskelsymptome traten etwa 6 Wochen nach Beginn der EACA-Therapie auf.

Die Zeit, in der sich nach Absetzen von EACA die Symptome zurückbildeten, war sehr unterschiedlich, sie betrug 1 Woche bzw. 2 Monate.

2.2.4 Vincristin

Vincristin wird seit 1961 in klinischen Versuchsreihen in der Therapie von Leukämien und verschiedenen Neoplasmen angewandt. Fast alle Studien über die Wirkungen und Nebenwirkungen von Vincristin berichten über die "Neurotoxizität" von Vincristin. Diese äußert sich in einer Polyneuropathie vom gemischt senso-motorischen Typ, die vor allem zu Schwäche der distalen Extremitätenmuskeln, Parästhesien und Verminderung bzw. Verschwinden der Sehnenreflexe führt. Diese Polyneuropathie gehört definitionsgemäß nicht zum Themenbereich dieser Dissertation. Die Vielzahl der Studien über Polyneuropathie durch Vincristin ist im Literaturverzeichnis nicht aufgeführt. Aus folgenden Gründen wird aber Vincristin hier dennoch erwähnt:

1. Die jüngste Arbeit über die Vincristin-Neuromyopathie beim Menschen (BRADLEY [22], 1970) unterscheidet 2 Angriffspunkte von Vincristin:
   a) am Nerven: Degeneration des Axons
   b) direkt an der Muskulatur vor allem der proximalen Extremitäten
2. Bei Tierexperimenten (Nagetiere) (ANDERSON [4], BRADLEY [23], KARPATI [21], SLOTWINER [165]) ergab sich, daß der myopathogene Effekt von Vincristin hier stärker ist als der neurotoxische. Man fand progressive, nicht entzündliche Nekrose der Muskelfasern.

Es scheinen sich also sekundäre, durch die Nervenschädigung hervorgerufenen Muskelsymptome mit solchen, die durch schädlichen Einfluß von Vincristin auf den Muskel zustande kommen, zu überlagern. Möglicherweise sind in früheren Arbeiten letztere angesichts des deutlicheren Hervortretens

der ersteren beim Menschen vernachlässigt bzw. unter die ersteren subsummiert worden. Bei BOHANNON [20] und LASSMAN [104] steht die myopathische Schädigung im Vordergrund.

BRADLEY [20] (1974) trifft folgende Einteilung: Denervationsatrophie der Muskeln findet sich vor allem in der distalen Extremitätenmuskulatur, kann aber auch in der proximalen - geringer ausgeprägt - vorhanden sein. Die primäre Muskelschädigung ist hauptsächlich in den proximalen Extremitätenmuskeln anzutreffen.

Sie verursacht folgende Symptome: Einige Wochen nach Beginn der Therapie treten Schmerzen in den Muskeln der proximalen Extremitäten auf. Sie verschwinden meist bald von selbst wieder trotz Fortsetzung der Therapie. Muskelschwäche scheint in den proximalen Extremitätenmuskeln geringer ausgeprägt zu sein als in den distalen, in denen sie Ausdruck der Denervationsatrophie ist.

Das Elektromyogramm war in den proximalen Extremitätenmuskeln normal im Gegensatz zum EMG der distalen Extremitätenmuskulatur, das Zeichen von Denervationsatrophie aufwies.

Biopsien und Autopsien der proximalen Extremitätenmuskeln zeigten pathologische Veränderungen: Herdförmig angeordnete Nekrose und Phagocytose, Kernveränderungen, elektronenmikroskopisch Desorganisation der Muskelfasern mit Verlust der Myofibrillen und der Z-Linien.

Die Dosis betrug in den meisten Fällen 0,05 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich.

Die Degeneration der Myofibrillen in den proximalen Extremitätenmuskeln, die auch bei Denervationsatrophie vorkommt, wird wegen des normalen EMG's und lichtmikroskopisch nicht vorhandener Denervationsatrophie von Muskelfasergruppen nicht als Folge von Denervation gedeutet.

2.2.5 Emetin

Emetin wird schon seit langer Zeit (1912, VEDDER) zur Therapie der Amöbiasis verwendet. Über die Emetin-Myopathie liegt lediglich 1 Fallstudie aus jüngerer Zeit (FEWINGS [64], 1973) vor, bei der neben Emetin auch Chloroquin die Myopathie mitverursacht haben kann. Alle anderen Berichte über Muskelsymptome durch Emetin beim Menschen sind älter (z.B. KLATSKIN

und FRIEDMAN [96], 1948, mit größeren Patientenzahlen). Während früher die nach Emetin-Therapie auftretenden Muskelsymptome als Emetin-"Neuritis" klassifiziert wurden, führte KLATSKIN [96] sie hauptsächlich auf eine primäre Schädigung des Muskels (im Sinne einer Myositis) zurück.

Beobachtet wurden neben der nach Emetin häufig vorkommenden, schwer objektivierbaren allgemeinen Schwäche objektivierbare Muskelschwäche, Schmerzen, Empfindlichkeit und Steife der Muskeln des Halses, des Rumpfes und der Extremitäten. Während KLATSKIN die Muskulatur der Unterschenkel und der Unterarme als die am häufigsten befallenen Muskelgruppen nennt, waren bei dem Patienten von FEWINGS [64] die proximalen Muskeln der Extremitäten stärker betroffen. Die Schwäche kann mäßig, aber auch stärker (bis hin zur Lähmung) ausgeprägt sein. Dieses Syndrom (Schwäche, Schmerzen, Empfindlichkeit, Steife in den oben genannten Muskelgruppen) wurde allgemein als Emetin-Neuritis bezeichnet. Muskelatrophie, Spastizität und Fibrillationen kamen nicht vor.

Emetin wirkt auch auf das kardiovaskuläre System (beim Patienten von FEWINGS [64] Tod durch Herzversagen) und auf das gastrointestinale System toxisch.

Laborwerte: Beim Patienten von FEWINGS [64] wurden erhöhte CPK-Werte gemessen.

Berichte über pathologische Elektromyogramme sind in den Fallbeschreibungen nicht enthalten.

Muskelbiopsie: Histologische Studien sind fast ganz auf Tierexperimente beschränkt. FEWINGS [64] beschreibt beim Menschen Muskelfasernekrose im frühen Stadium mit minimaler zellulärer Antwort. Elektronenmikroskopisch fand er Degeneration der Myofibrillen, Schwellung der Mitochondrien, excessive Erweiterung des sarkotubulären Systems und lysosomenähnliche, elektronendichte Partikel.

Die verordneten Dosen waren Standarddosen von 65 mg/Tag. Die Muskelsymptome traten einige (4-10) Tage nach Behandlungsbeginn auf. In einigen Fällen begann die Emetin-Myopathie aber erst einige (1-7) Tage nach Beendigung der Therapie. Deshalb sollten die Patienten auch nach Therapieende beobachtet werden.

Die Muskelsymptome sind nach Absetzen von Emetin reversibel. Sie bilden sich in 2 bis 30 Tagen, durchschnittlich in 2 Wochen zurück.

Da Reflexverlust, Sensibilitätsstörungen und Muskelatrophie meistens fehlen, und die Schmerzen und die Empfindlichkeit in den Muskeln und nicht entlang der Nerven lokalisiert sind, sind die Muskelsymptome wahrscheinlich myogenen Ursprungs. Die echte Neuritis mit Sensibilitätsstörungen und Paralysieen scheint selten zu sein. Neuere experimentelle Studien an Ratten (DUANE [36], 1970; BRADLEY [24], 1976) zeigten, daß hierbei pathologische Veränderungen der Muskelfasern durch Emetin ohne erkennbare Veränderung in der nervalen Komponente der motorischen Einheit auftreten.

2.2.6 Penicillamin

Selten werden durch Penicillamin Autoimmunphänomene ausgelöst. Diese können auch am Muskelgewebe vorkommen. 2 Fälle von Penicillamin-induzierter Polymyositis sind in der Literatur beschrieben. (BETTENDORF [17], SCHRAEDER [160]).

Bei diesen traten folgende Muskelsymptome auf: Schwäche in Arm-, Schulter- und Hüftbeugemuskulatur, zum Teil Atrophie der von Schwäche befallenen Muskeln, Beteiligung der Pharynx-Muskulatur (Dysphagie, die allerdings auch durch die Grundkrankheit, M. Wilson, verursacht gewesen sein könnte.)

In einem Fall der Penicillamin-induzierten Polymyositis waren Gelenkschmerzen und -schwellungen, die bei Polymyositis vorkommen, vorhanden, im anderen Fall entwickelte sich eine massive Herzmuskelbeteiligung, die zum Tod durch Herzversagen führte.

Laborwerte: SGOT, SGPT, CPK, LDH waren erhöht. In einem Fall war der LE-Test (LE-preparations) positiv, im anderen negativ.

Elektromyographie: Fibrillationspotentiale, Verminderung der Amplitude und Dauer der Potentiale motorischer Einheiten und polyphasische Potentiale ließen auf einen polymyositischen Prozeß schließen.

Muskelbiopsie und -autopsie zeigten polymyositische Veränderungen:

1. Verschiedene Grade von Degeneration von Muskelfasern: Hyalinisierung, scholliger Zerfall, Nekrose und Phagocytose.
2. Herdförmige entzündliche Infiltration im Interstitium.
3. Bei der überlebenden Patientin auch Regenerationsversuche.

Penicillamin wurde in einem Fall zur Behandlung eines asymptomatischen M. Wilson, im anderen Fall zur Behandlung einer pcP gegeben.

Die auslösende Dosis von Penicillamin lag in beiden Fällen um 600 mg/Tag. Bei der Patientin, die überlebte, dauerte es 2 1/2 Jahre bis zum Auftreten der Symptome, bei der Patientin, die starb, traten die Symptome ca. 1 Monat nach Beginn der Penicillamin-Medikation auf.

Bei der überlebenden Patientin besserten sich die Symptome nach Absetzen von Penicillamin langsam, nach 5 Monaten war die Muskelkraft wieder normal, die Enzymaktivitäten von CPK und SGOT normalisierten sich innerhalb eines Jahres. Die andere Patientin starb innerhalb weniger Tage infolge Herzversagens.

BETTENDORF [17] und NEUHAUS diskutieren folgende Hypothesen für die Entstehung der Polymyositis durch Penicillamin:

1. Temporäre, reversible Schädigung der T-Zellen im Thymus durch Penicillamin führt zur Entwicklung von autoimmunologisch aktiven forbidden clones.
2. Somatische Mutation der T-Zellen im Thymus durch Penicillamin führt zur Entwicklung von autoimmunologisch aktiven forbidden clones.
3. Aufhebung der Blockade von Antikörpern gegen körpereigenes Gewebe, die von Anfang an seit der Entwicklung der immunologischen Toleranz blockiert waren, durch Penicillamin.
4. Durch Penicillamin bewirkte Veränderung von Muskelgewebe, so daß es als körperfremd empfunden wird, führt zum Autoaggressionsvorgang.

2.2.7 Polymyxin E

Der erste und bisher einzige Fall einer Myopathie nach Polymyxin E ist von VANHAEVERBEEK [179] (1974) beschrieben.

Der Patient hatte eine schlaffe Lähmung beider oberer

Extremitäten und eine totale Ophtalmoplegie. Die Sehnenreflexe waren vorhanden.

Weitere Nebenwirkungen von Polymyxin E waren in diesem Fall Diarrhoe und ein Frontalhirnsyndrom ohne organische Ursachen.

Laborwerte: Die Immunelektrophorese ergab einen erhöhten Anteil von Ig A (500 mg/dl) und Ig G (2500 mg/dl). Muskelfasern, die nach Inkubation in Patientenserum einem fluores-
[illegible] zeigten positive Immunfluoreszenzreaktion.

Das Elektromyogramm deutet auf eine primäre Myopathie hin: - Potentiale motorischer Einheiten:
gelegentlich polyphasisch
- Interferenzmuster schon bei geringer Kraftentfaltung.
Die Muskelbiopsie war normal.

Polymyxin E wurde als CMS = Colistinmethansulfonat-Natrium [illegible] in einer Dosis von 150 mg/Tag gegeben. Die Symptome bildeten sich nach 60-tägiger Behandlungszeit aus.

Nach Absetzen von Polymyxin E ging die Lähmung langsam zurück, nach 3 Monaten waren noch die kleinen Handmuskeln, [illegible] M. extensores digitorum und der linke M. deltoideus gelähmt.

Der Autor nennt zwei Hypothesen für die Entstehung der Myopathie durch Polymyxin E:
1. Polymyxin greift die Muskelmembran direkt an.
2. Durch Polymyxin E kommt es zu Muskelmembranveränderungen, die einen immunologischen Mechanismus in Gang setzen.

Die letztere Hypothese ist wegen der nachgewiesenen Antikörper gegen Muskelgewebe und wegen des erhöhten Ig A und Ig G wahrscheinlicher.

2.2.8 Perhexilin-Maleat

Perhexilin-Maleat (Pexid) ist ein neues Pharmakon, das zur Therapie von Angina pectoris eingesetzt wird. Bisher liegt nur 1 Fallbericht einer proximalen Myopathie vor, für die als Ursache Perhexilin-Maleat verantwortlich gemacht wird (TOXLINSON [illegible]).

Die Myopathie imponierte klinisch als Schwäche der Schul-

tergürtel- und Beckengürtelmuskulatur. Die betroffenen Muskeln waren nicht atrophisch, die Sehnenreflexe waren normal.

Außer den Skeletmuskelsymptomen hatte die Patientin ein generalisiertes scarlatiniformes Exanthem.

Die Elektromyographie erbrachte pathologische Resultate: Bei maximaler Willkürinnervation wurde ein nur mäßig dichtes Interferenzmuster von Aktionspotentialen niedriger Amplitude und hoher Frequenz beobachtet, was auf die Diagnose "Myopathie" schließen läßt.

Eine Muskelbiopsie wurde nicht vorgenommen.

Perhexilin wurde in einer Dosis von 2 x 200 mg täglich verabreicht.

Nach dem Absetzen von Perhexilin bildete sich die Myopathie nach 2 Monaten zurück, das Exanthem verschwand nach 3 Wochen.

Die klinischen und elektromyographischen Zeichen dieses Falles sprechen für eine proximale Myopathie. Da es keine Hinweise für eine metabolische oder endokrine Krankheit gab und Perhexilin das einzige eingenommene Medikament war, erscheint es gerechtfertigt, diese proximale Myopathie auf die Einnahme von Perhexilin zurückzuführen.

Anhang

Kurz erwähnt sei ein autoptischer Bericht über eine generalisierte Skeletmuskelschädigung nach mindestens 10-jähriger Prontosil®-Medikation (SCHILL [15]). Er beschränkt sich auf die Beschreibung der pathologisch-anatomischen Veränderungen (Sektionsbefund); Angaben über Muskelsymptome, Laborwerte, EMG fehlen hier. Die Skeletmuskulatur war makroskopisch braun-schwarz verfärbt, mikroskopisch zeigte sich Ablagerung von Pigment in den Muskelfasern, das als Abbauprodukt von Prontosil gedeutet wurde, und degenerative Veränderungen von Muskelfasern, die zu postdystrophischer Fibrose führten. Beeinträchtigung der Muskelfunktion wurde vom Autor im Tierexperiment an Albino-Ratten gefunden und könnte auch beim Patienten vorgelegen haben.

C. Diskussion

1. Eine Vielzahl von Arzneimitteln (Antiepileptika, Penicillamin, Antibiotika, Corticosteroide, Chloroquin, Lakritze und Carbenoxolon, Amphotericin B, Laxantien, Clofibrat, synthetische Opiate, ε-Aminocapronsäure, Vincristin und Emetin) kann beim Menschen Myopathien auslösen. Vor allem Fachärzte für Neurologie sollten wissen, daß es diese Arzneimittel-induzierten Myopathien gibt. Die genaue Kenntnis der Symptomatologie der Arzneimittel-induzierten Myopathien wird unnötig, wenn man die ziemlich gleichförmige Reaktionsmöglichkeit des Muskels auf Pharmaka in Betracht zieht: Die Muskelerkrankung bietet entweder ein vor allem myasthenisches oder ein vor allem adynamisches Bild. Bekommt man solche Fälle zu sehen, muß man daran denken, daß auch Arzneimittel die Ursache sein können. Von ihrer Symptomatik lassen sich Arzneimittel-induzierte Myopathien oft schwer von solchen anderer Ursache unterscheiden. Arzneimittel-induzierte Myopathien können eine normale Lebensführung erschweren oder unmöglich machen. Patienten, die durch Schwäche der Extremitätenmuskeln (bei Arzneimittel-induzierten adynamischen Syndromen und Strukturmyopathien) oder durch bulbäre Schwäche (bei Arzneimittel-induzierten myasthenischen Syndromen) behindert sind, kann der Arzt durch eine sehr einfache Maßnahme, nämlich das Absetzen des verantwortlichen Medikaments helfen. Wegen der fast ausnahmslosen guten Rückbildungsfähigkeit ist die Prognose der Arzneimittel-induzierten Myopathien gut, wenn auch die Rückbildung oft lange dauert. Sehr wichtig ist auch Kenntnis der lebensbedrohlichen Situation, die durch Arzneimittel-Nebenwirkung am neuromuskulären Übergang hervorgerufen werden kann: Der Atemstillstand durch Antibiotika sollte vor allem den Anästhesisten bekannt sein, da dieser allermeist postoperativ nach intraoperativer Anwendung der betreffen-

den Medikamente auftritt. Aufgrund dieser Nebenwirkung von Antibiotika ist die Indikation für intraoperative Antiobiotikaverabreichung eng zu stellen und die Dosis in entsprechenden Grenzen zu halten.

II. Worauf stützt sich die Diagnose Arzneimittel-induzierter Myopathien hauptsächlich? Meines Wissens gibt es kein für irgendeine Arzneimittel-induzierte Myopathie pathognomisches Merkmal. Ein sehr wesentlicher Eckpfeiler der Diagnose von Arzneimittel-induzierten Myopathien ist eine sorgfältige Anamnese. Die Medikamenten-Anamnese bekommt hier besonderes Gewicht. Doch die gewissenhafte Erhebung der Medikamenten-Anamnese allein nutzt nichts, wenn nicht die Pharmaka, die Myopathien hervorrufen können, bekannt sind. Die meisten klinischen Symptome von Arzneimittel-induzierten Myopathien sind nicht spezifisch. Schwäche und Atrophie kommen auch bei primär degenerativen Muskelerkrankungen vor. Auch die öfters vorhandene bestimmte Verteilung, das 'proximale Muskelsyndrom' gestattet keinen Ausschluß anderer Muskelerkrankungen, es kommt auch bei Muskeldystrophien und metabolischen Myopathien bei Thyreotoxikosen und Carcinomen vor. Schmerzen sind in der Regel bei Arzneimittel-induzierten Myopathien selten, nur bei der Clofibrat-Myopathie sind sie führendes Symptom. Muskelverhärtungen gibt es, was Arzneimittel-induzierte Myopathien anbelangt, nur bei der äußerst seltenen Pentazocin-Myopathie.

Der Beweis der Richtigkeit der Diagnose läßt sich aus dem Verlauf stellen. Wenn die 'Therapie', also das Absetzen des die Myopathie auslösenden Medikaments, Erfolg gebracht hat und die Beschwerden verschwunden sind, ist die Diagnose retrospektiv gesichert. Das Absetzen des Medikaments dient also als diagnostischer Test.

Die paraklinischen diagnostischen Methoden sind

wenig spezifisch, d.h. sie können nicht als Beweis einer bestimmten Arzneimittel-induzierten Myopathie verwendet werden. Der Tensilon-Test fällt nicht nur bei einigen Arzneimittel-induzierten myastnenischen Syndromen, sondern auch bei der Myasthenia gravis positiv aus. Erhöhung der Aktivitäten der Serumenzyme, Myoglobinurie und Hyperkreatinurie sind allgemeine Zeichen einer Muskelschädigung. Das Serum-Kalium sollte immer bestimmt werden, um hypokaliämische Myopathien auszuschließen, zumal Einnahme von Laxantien in der Anamnese oft nicht angegeben wird. Serumkonzentrationen des betreffenden Medikaments, die höher sind als der therapeutische Spiegel, helfen die Diagnose sichern. Ebenso wie das Elektromyogramm zwar die Diagnose des myogenen Ursprungs der Krankheit liefern kann, aber nicht die Diagnose einer bestimmten Arzneimittel-induzierten Myopathie, bestätigt die Biopsie lediglich die Muskelfaserläsion, sie ist aber nicht spezifisch für eine bestimmte Arzneimittel-induzierte Myopathie. So kommt z.B. bioptisch nachgewiesene "vakuoläre Myopathie" nicht nur bei Chloroquinmyopathie und Steroidmyopathie vor, sondern auch bei hypokaliämischer periodischer Paralyse, Dermatomyositis, carcinomatöser Myopathie, Glykogenspeicherkrankheit, rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes (fraglich).

Nachdem also bei Verdacht auf eine Arzneimittel-induzierte Myopathie die paraklinischen Untersuchungsmethoden die Diagnose einer primären Muskelerkrankung ergeben haben, muß ein dem Patienten verabreichtes Medikament als Ursache zunächst vermutet, dann deswegen abgesetzt werden, um schließlich dadurch, daß der Patient nach der Rückbildungszeit keine Symptome mehr hat, als auslösendes gesichert werden zu können. Dieses Prinzip wird gültig bleiben, solange nicht pathognomische Merkmale für die einzelnen Arzneimittel-induzierten Myopathien gefunden werden.

Literaturverzeichnis

1. Aberfeld DC et al.: Diffuse myopathy related to meperidine addiction in a mother and daughter. Arch Neurol (Chicago) 19: 384-9, 1968

2. Afifi AK et al.: Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. Johns Hopkins Med J 123: 158-73, 1968

3. Aitchison JD.: Hypokalaemia following chronic diarrhoea from overuse of cascara and a deficient diet. Lancet 2: 75-6, 1958

4. Anderson PJ et al.: The fine structure of spheromembranous degeneration of skeletal muscle induced by vincristine. J Neuropathol Exp Neurol 26: 15-24, 1967

5. Anthony MA et al.: Apnea due to intramuscular colistin therapy. Report of a case. Ohio Med J 62: 336-8, 1966

6. Barlow MB et al.: Apparent potentiation of neuromuscular block by antibiotics. S Afr Med J 40: 135-6, 1966

7. Barnes PC et al.: Hypokalaemic myopathy and myoglobinuria due to carbenoxolone sodium. Postgrad Med J 47: 813-4, 1971

8. Beckmann R et al.: Ultrastrukturelle Befunde bei experimenteller Cortison-Myopathie und lokalisierter Muskelschädigung nach Triamcinolon-Injektion beim Kinde. Monatsschr Kinderheilkd 118: 410-7, 1970

9. Beckmann R et al.: Lokale Skeletmuskelschädigung beim Kinde nach Injektion von fluorhaltigem Corticoid. Pathol Eur 5: 80-96, 1970

10. Beckner TF.: Letter: Pentazocine problems. JAMA 227: 1383, 1974

11. Begg TB et al.: Chloroquine neuromyopathy. Br Med J 1; 770, 196-

12. Bell RW et al.: Respiratory failure following intramural bowel injection of neumycin: report of a case. Med Ann DC 35; 603-4, 1966

[illegible]. [illegible] Myopathy from ε-aminocaproic acid: a second case. Postgrad Med J 48: 440-2, 1972

[illegible]. Bennetts FE: Muscular paralysis due to streptomycin following anesthesia. Anaesthesia [illegible]: 73-5, 1964

[illegible]. Benz HG et al.: "Recurarisation" by intraperitoneal antibiotics. Br Med J 2: 241-2, 1961

16. Berning H et al.: Über den chronischen Laxantienmißbrauch und seine Auswirkungen auf den Mineralhaushalt. Dtsch Med Wochenschr: 2153-6, 1961

17. Bettendorf U et al.: Penicillamin-induzierte Polymyositis. Dtsch Med Wochenschr 99: 2522-5, 1974

[illegible]. Blom S et al.: Reversible myopathy in chloroquine treatment. Acta Med Scand 177: 685-8, 1965

[illegible]. Bodley PC et al.: Post-operative respiratory inadequacy and the part played by antibiotics. Anaethesia 17: 438-43, 1962

[illegible]. Bohannon RA et al.: Vincristine in the treatment of lymphomas and leukemias. Cancer res 23; 613, 1963

21. Booker HE et al.: Myasthenia gravis symdrome associated with trimethadione. JAMA 212: 2262-3, 1970

22. Bradley WG et al.: The neuromyopathy of vincristin in man. Clinical, electrophysiological and pathological studies. J Neurol Sci 10: 107-31, 1970

23. Bradley WG: The neuromyopathy of vincristine in the guinea pig. An electrophysiological and pathological study. J Neurol Sci 10: 133-62, 1970

24. Bradley WG et al.: Emetine myopathy in the rat. Br J Pharmacol 57: 29-41, 1976

25. Braun S et al.: La myopathie des corticoides. Sem Hop Paris 41: 1717-35, 1965

26. Bridgman CF et al.: Complications during clofibrate treatment of nephrotic syndrome hyperlipoproteinaemia. Lancet 2: 506-9, 1972

27. Bröll H: in: Weber et al.: Jüngste Fortschritte mit Penicillamin G. Braun Verlag, Karlsruhe 1975 p. 170

28. Brumlik J et al.: Myasthenia gravis associated with diphenylhydantoin therapy for epilepsy. Can J Neurol Sci 1: 127-9, 1974

29. Bucknall RC: Myasthenia gravis associated with penicillamine treatment for rheumatoid arthritis. Br Med J 1: 600-2, 1975

30. Burnham HA: Letter: Pentazocine-induced fibrous myopathy. JAMA 234: 913, 1975

31. Bush GH: Prolonged neuromuscular block due to intraperitoneal streptomycin. Br Med J 1: 557-8, 1961

32. Bush GH: Antibiotic paralysis. Br Med J 2: 1062-3, 1962

33. Byers RK et al.: Steroid myopathy. Report of five cases occuring during treatment of rheumatic fever. Pediatrics 29: 26-36, 1962

34. Cambier J: Syndrome musculaire des hypercorticismes. Presse Med 68: 1198, 1960

35. Camus: in: Weber, CFC et al.: Jüngste Fortschritte mit Penicillamin. G. Braun Verlag, Karlsruhe 1975 p. 171

36. Cayley EE de W: Potassium deficiency in p-aminosalicylic therapy, cardiac and paralytic effects. Lancet 1: 447, 1950

37. Chapman RS et al.: Chloroquine-induced myopathy. Br J Dermatol 81, 217-9, 1969

38. Cognill NF et al.: Electrolyte losses associated with the taking of purges investigated with aid of sodium and potassium radioisotopes. Br Med J 1: 14, 1959

39. Cohen T et al.: Hypokalaemic muscle paralysis associated with administration of chlorothiazide. JAMA 170: 2083-5, 1959

. Colinet E et al.: Les myopathies des cortisoniques. J Belge Rhumatol Med Phys 22: 131-40, 1967

. Coomes EN: Corticosteroid myopathy. Ann Rheum Dis 24: 465, 1965

. Cooper EA et al.: Oral neomycin and anaesthesia. Br Med J 2: 1527-8, 1963

43. Coste F et al.: La myopathie des corticoides. Presse Med 73: 2636, 1965

44. Czlonkowska A: Myasthenia syndrome during penicillamine treatment. Br Med J 2: 726-7, 1975

. Dameshek MD et al.: Drug reactions. JAMA 167: 2117, 1958

46. Davidson EW et al.: Respiratory depression following use of antibiotics in pleural and pseudocyst cavities. JAMA 196: 456, 1966

47. Denizot M et al.: Clofibrate, nephrotic syndrome and histological changes in muscle. Lancet 1: 1326, 1973

48. Doremus WP: Respiratory arrest following intraperitoneal use of neomycin. Ann Surg 149: 546-8, 1959

49. Drutz DJ et al.: Hypokalaemic rhabdomyolysis and myoglobinuria following amphotericin B therapy. JAMA 211: 824-6, 1970

50. Duane DD et al.: Emetine myopathy. Neurology 20: 733-9, 1970

51. Dubois EL: Triamcinolone in the treatment of systemic lupus erythematosus. JAMA 167: 1590, 1958

52. Dumas M et al.: Neuromyopathie â la chloroquine. Un cas pûr. Nouv Presse Med 2: 1671, 1973

53. Duncan DA: Colistin toxicity, neuromuscular and renal manifestations. Two cases treated by hemodialysis. Minn Med 56: 31-5, 1973

54. Eadie MJ et al.: Chloroquine myopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 29: 331-7, 1966

55. Ebringer A et al.: Chloroquine neuromyopathy associated with keratopathy and retinopathy. Br Med J 2: 219, 1967

56. Ebringer A: Chloroquine myopathy. Br Med J 2: 770-1, 1971

57. Emery ERJ: Neuromuscular blocking properties of antibiotics as a cause of postoperative apnoea. Anaesthesia 18: 57-65, 1963

58. Engel AG: Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroid-induced myopathies. Mayo Clin Proc 41; 785-96, 1966

59. Engel HL et al.: Respiratory depression due to neomycin. Surgery 42: 862, 1957

60. Fabre J et al.: Pouvoir hypolipémiant et action myotoxique du clofibrate en cas de syndrom néphrotique. Praxis 62: 732-7, 1973

61. Fabre J et al.: Traitement de l'hyperlipémie par le clofibrate dans un cas de syndrome néphrotique: Altérations musculaires et enzymatiques secondaires. J Urol Nephrol (Paris) 79: 381-3, 1973

62. Faivre G et al.: Syndrome pseudo-myopathique apparu au cours d'un traitement par la 9-alpha-fluoro-16-alpha-hydroxy-delta-hydrocortisone (triamcinolone). Bull Soc Med Hop Paris 76: 731-6, 1960

63. Ferrara BE et al.: Respiratory arrest following administration of intraperitoneal neomycin. Amer Surg 23: 710, 1957

64. Fewings JD et al.: A case of acute emetine myopathy. In: Clinical studies in myology, part 2, pp. 594-8. Ed. Kakulas BA. Amsterdam. Excerpta Medica, 1973

65. Fisk GC: Respiratory paralysis after a large dose of streptomycin. Br Med J 1: 556, 1961

66. Fleiss J: Letter: Pentazocine-induced fibrous myopathy. JAMA 232: 1126, 1975

67. Forshaw J: Muscle paresis and hypokalaemia after treatment with duogastrone. Br Med J 2: 674, 1969

68. [illegible] et al.: Myopathy and hypokalaemia in carbenoxolone therapy. Br Med J 3: 476, 1969

[illegible]. [illegible] et al.: Sur les accidents neuromusculaires et en particulier sur une "myopathie vacuolaire" observée au cours d'un traitement prolongé par la chloroquine. Améloriation rapide après arrêt du medicament. Rev Neurol 111: 177-95, 1964

70. Garcin R et al.: Note sur l'evolution des lésions musculaires observées au cours d'un traitement prolongé par la chloroquine, après cessation du médicament. Rev Neurol 113: 650, 1965

71. Gliedman ML et al.: Respiratory arrest following intraperitoneal administration of neomycin. Surg Forum 9: 404, 1959

72. Gold GN et al.: An unusual case of neuromuscular blockade seen with therapeutic blood levels of colistimethate. Amer J Med 41: 316-21, 1966

73. Gold GN: Neuromuscular blockade produced by antibiotics. In: Meyler LH, Peck M: Drug-induced diseases, Vol 3, Excerpta Medica Amsterdem 1968, pp. 135-40

74. Golding DN et al.: Dexamethasone myopathy. Br Med J: 112-30, 1960

75. Gross EG et al.: Hypokalaemic myopathy with myoglobinuria associated with licorice ingestion. New Eng J Med 274: 602-6, 1966

76. Hagström JWC et al.: Debilitating muscular weakness and steroid therapy. Arch Neurol 5: 60-67, 1961

77. Hall DR et al.: Gentamicin, tubocurarine, lidocaine and neuromuscular blockade. Br J Anaesth 44: 1329-32, 1972

78. Harman JB: Muscular wasting and corticosteroid therapy. Lancet 1: 887, 1959

79. Heard KH et al.: Hypokaliemia complicating sodium para-aminosalicylate therapy for pulmonary tuberculosis. Med J Austr 2: 606-12, 1950

80. Holeman CW et al.: Toxic effects of amphotericin B in man. Calif Med 99: 90-93, 1963

81. Holtzman JL: Gentamicin and neuromuscular blockade. Ann Intern Med 84: 55, 1976

82. Houghton BJ: Chronic potassium depletion due to purgation with cascara. Br Med J 1: 1328, 1959

83. Hughes JT et al.: Chloroquine myopathy. Q J Med 40: 85-93, 1971

84. Hume Kendall P.: Side-effects following triamcinolone. Br Med J 1: 682, 1959

85. Jeliffe RW et al.: Death from weight-control pills: A case report with objective post mortem confirmation. JAMA 208: 1843-7, 1969

86. Jensen OB et al.: Hypokalaemic myopathy during treatment with diuretics. Acta Neurol Scand 55: 465-82, 1977

87. Jones WP: Calcium treatment for ineffective respiration resulting from administration of neomycin. JAMA 170: 943-4, 1959

88. Kaeser HE et al.: Iatrogene Muskelsymptome und Myopathien. Ther Umsch 27: 387-93, 1970

89. Kaiser H et al.: Nil nocere! Kortikoid-Myopathie. Münch Med Wochenschr 114: 269-78, 1972

90. Kaiser H: Cortison-Myopathie. Verh Dtsch Ges Rheumatol 3: 269-71, 1974

91. Karpati G et al.: Experimental vincristine myopathy - a histochemical, ultrastructural and biochemical study. J Neuropathol Exp Neurol 30: 137, 1971

92. Karstorp A et al.: Letter:Neuromyopathy during malaria suppression with chloroquine. Br Med J 4: 736, 1973

93. Katsilambros N et al.: Muscular syndrome after clofibrate. New Eng J Med 286: 1110-1, 1972

94. Kelley JL: Acute steroid myopathy. J Indiana State Med Assoc 65: 747-8, 1972

95. [illegible]: Untoward effects of clofibrate in hemodialyzed patients. New Eng J Med 296: 575, 1977

96. Klatskin G et al.: Emetine toxicity in man. Ann Intern Med 28: 892, 1948

97. Korsan-Bengtsen K et al.: Extensive muscle necrosis after long-term treatment with ε-aminocaproic acid in a case of hereditary periodic edema. Acta Med Scand 185: 341-6, 1969

98. Kownacki VP et al.: Intraperitoneal neomycin as a cause of apnea. Arch Surg 81: 838-41, 1960

99. Kra SJ: Muscle syndrome after clofibrate usage. Conn Med 38: 348-9, 1974

100. Kurokawa K: Clofibrate in hemodialyzed patients. New Eng J Med 296: 942, 1977

101. Langer T et al.: Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. New Eng J Med 279: 856-8, 1968

102. Langohr HD et al.: Muskulatur: Myopathien und andere Muskelsymptome. Therapiewoche 24: 2711-7, 1974

103. Langohr HD: Myopathien unter Medikamenteneinwirkung. Dtsch Med Wochenschr 99: 372-4, 1975

104. Lassman LP et al.: Sensitivity of intracranial gliomas to vincristine sulphate. Lancet 1: 296-7, 1965

105. Leading article: Chloroquine myopathy. Br Med J 2: 605, 1971

106. Leading article: Chloroquine myopathy. Br Med J 1: 452, 1964

107. Lefebvre J et al.: Neuromyopathies cortisoniques. Rev Neurol 117: 165-8, 1967

108. Lerique J: Exploration électrologique au cours des syndromes cortisoniques. Rev Neurol 112: 342, 1965

109. Levine RA et al.: Polymyxin B-induced respiratory paralysis reversed by intravenous calcium chloride. J Mount Sinai Hosp NY 36: 380-7, 1969

110. Lindesmith LA et al.: Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy. Ann Intern Med 68: 318-27, 1968

111. Littman ML et al.: Coccidioidomycosis and treatment with amphotericin B. Amer J Med 24: 568-92, 1958

112. Loder RE et al.: Neuromuscular blocking action of streptomycin. Lancet 1: 812, 1959

113. Maartenson J: Potassium deficiency with paralysis following excessive use of laxatives. Nord Med 49: 56, 1953

114. Mac Lean K et al.: Reversible amyotrophy complicating treatment with fludrocortisone. Lancet 1: 701-3, 1959

115. Mann LS et al.: Respiratory depression with intraperitoneal neomycin. Arch Surg 81: 690-8, 1960

116. Markalous P: Respiration and intraperitoneal application of neomycin and neolymphin. Anaesthesia 17: 427-37, 1962

117. Marx GF et al.: Oral neomycin and respiratory failure. Canad Anaes Soc J 12: 415-9, 1965

118. Mastaglia FL et al.: Muscle fibrosis and contractures in a pethidine addict. Br Med J 4: 532-3, 1971

119. Mc Chesney JA et al.: Hypokalaemic paralysis induced by amphotericin B. JAMA 189: 1029-31, 1964

120. Mc Corkle RG: Neomycin toxicity: a case report. Arch Pediat 75: 439-40, 1958

121. Mc Intyre PA: Hypokaliemia occuring during PAS therapy. Bull Johns Hopkins Hosp 92: 210-21, 1953

122. Mc Quillen MP et al.: Myasthenic syndrome associated with antibiotics. Arch Neurol 18: 402-15, 1968

123. Middleton WH et al.: Neostigmine therapy for apnea occuring after administration of neomycin. JAMA 165: 2186, 1957

[illegible]. Miehlke K et al.: Der heutige Stand der D-Penicillamin-Therapie der chronischen Polyarthritis. Therapiewoche 23: 3072, 1973

[illegible]. Mitchell AB: Duogastrone-induced hypokalaemic nephropathy and myopathy with myoglobinuria. Postgrad Med J 47: 807-13, 1971

126. Mohamed SD et al.: Hypokalaemia, flaccid quadruparesis and myoglobinuria with carbenoxolone (biogastrone). Br Med J 1: 1581, 1966

[illegible]. Mollaret P et al.: Un cas de polymyosite survenu au cours d'un traitement par triamcinolone chez un malade atteint de rhumatisme psoriasique. Bull Soc Med Hop Paris 76: 796-802, 1960

[illegible]. Morgan TN et al.: Muscle pain during therapy with carbenoxolone (biogastrone). Br Med J 2: 48, 1966

129. Moser H et al.: Die Steroidmyopathie im Kindesalter. Z Kinderheilkd 118: 177-96, 1974

130. Muir A et al.: Hypokalaemia complicating carbenoxolone (duogastrone) therapy. Br Med J 2: 512, 1969

[illegible]. Mullett RD et al.: Apnea and respiratory insufficiency after intraperitoneal administration of kanamycin. Surgery 49: 530, 1961

132. Murai Y et al.: Hypokalaemic myopathy induced by amphotericin B. Folia Psychiat Neurol Jpn 25: 137-9, 1971

133. Neundörfer B: Medikamentös bedingte neurologische und muskuläre Störungen. Med Welt 24: 676-9, 1973

134. Norris FH jr. et al.: Effect of diphenylhydantoin on neuromuscular synapse. Neurology 14: 869-76, 1964

135. Oh SJ et al.: Hypokalaemic vacuolar myopathy associated with chlorthalidone treatment. JAMA 216: 1858-9, 1971

136. Oh SJ et al.: Pentazocine-induced fibrous myopathy. JAMA 231: 271-3, 1975

137. Ott YR et al.: Die Behandlung mit D-Penicillamin bei rheumatoider Arthritis. Internist (Berl.) 15: 328-35, 1974

138. Panahi F et al.: Deux cas de neuro-myopathie des antimalariques (diagnostic rétrospectif). Bull Soc Med Hop Paris 119: 223-39, 1968

139. Parisi AF et al.: Apnea during treatment with sodium colistimethate. JAMA 194; 298-9, 1965

140. Percy AK et al.: An unusual complication of retrograde pyelography: neuromuscular blockade. Pediatrics 39: 603-6, 1967

141. Perkins RL: Apnea with intramuscular colistin therapy. JAMA 190: 421, 1964

142. Perkoff GT et al.: Studies in disorders of muscle. XII. Myopathy due to administration of 17-hydroxycorticosteroids. Amer J Med 26: 891-8, 1959

143. Peterson H: Association of trimethadione therapy and myasthenia gravis. New Eng J Med 274: 506-7, 1966

144. Pierides AM et al.: Clofibrate-induced muscle damage in patients with chronic renal failure. Lancet 2: 1279-82, 1975

145. Pittinger CB et al.: The neuromuscular blocking action of neomycin. Anesth Analg 37: 276-82, 1958

146. Pohlmann G: Respiratory arrest associated with intravenous administration of polymyxin B-sulfate. JAMA 196: 181, 1966

147. Pridgen JE: Respiratory arrest thought to be due to intraperitoneal neomycin. Surgery 40: 571, 1956

148. Raffi A et al.: La myopathie provoquée par les corticosteroides chez l'enfant (a propos de sept cas). Cah Med 11: 147-56, 1970

149. Ramachandran S: Adverse effects of emetine therapy. Ceylon Med J 18: 138-43, 1973

150. Rankin J et al.: Hypokalaemic paralysis due to carbenoxolone. Ulster Med J 42: 84-6, 1973

151. Rapin M et al.: Acute interstitial nephropathy and neurologic disorders during a massive and prolonged treatment with colistimethate. Presse Med 73: 1529-34, 1965

152. Ream CR: Respiratory and cardiac arrest after intravenous administration of kanamycin with reversal of toxic effects by neostigmine. Ann Intern Med 59: 384, 1963

153. Kegli F et al.: Myasthenisches Syndrom als seltene Komplikation unter Hydantoinbehandlung. Nervenarzt 36: 313-8, 1965

154. Ross EDT et al.: Oral neomycin: a possible anaesthetic hazard. Br Med J 2: 1109-10, 1963

155. Roussak NJ: Fatal hypokalaemic alkalosis with tetany during liquorice and PAS therapy. Br Med J 1: 360, 1952

156. Rumpf KW et al.: Letter: Clofibrate-induced myopathy syndrome. Lancet 1: 249-50, 1976

157. Sanford WG et al.: Therapeutic dilemma: Treatment of disseminated coccidioidomycosis with amphotericin B. Ann Intern Med 56: 553-63, 1962

158. Satoyoshi E et al.: Some aspects of thyrotoxic and steroid myopathy. In: Muscle diseases. Ed JN Walton. Excerpta Medica Amsterdam 1970. pp. 455-64

159. Schill H: Generalisierte Skeletmuskelschädigung nach jahrelanger Prontosil-Medikation. Verh Dtsch Ges Path 45: 376, 1961

160. Schraeder PL et al.: Polymyositis and penicillamine. Arch Neurol 27: 456, 1972

161. Seitz D et al.: Penicillamin-induzierte Myasthenie bei chronischer Polyarthritis. Dtsch Med Wochenschr 101: 1153-8, 1976

162. Sekowski J et al.: Clofibrate-induced acute muscular syndrome. Am J Cardiol 30: 572-4, 1972

163. Slotwiner P et al.: Spheromembranous degeneration of muscle induced by vincristine. Arch Neurol 15: 172, 1966

164. Small GH: Respiratory paralysis after large doses of intraperitoneal polymyxin B and bacitracin. Anesth Analg 43: 137, 1964

165. Smals AG et al.: Clofibrate-induced muscle damage with myoglobinuria and cardiomyopathy (letter). New Eng J Med 296: 942, 1977

166. Smith AF et al.: Clofibrate, serum enzymes and muscle pain. Br Med J 2: 86-8, 1970

167. Spiess H: Muskelsymptome bei exogenen Intoxikationen. Dtsch Med Wochenschr 95: 1232-3, 1970

168. Stechishin O et al.: Neuromuscular paralysis and respiratory arrest by intrapleural neomycin. Canad Med Ass J 81: 32, 1959

169. Steiner JC et al.: Pentazocine-induced myopathy. Arch Neurol 28: 408-9, 1973

170. Stokes GS et al.: Metabolic and hormonal studies in a patient with primary hyperaldosteronism, presenting with acute hypokalaemic paresis induced by chlorothiazide. Aust Ann Med 17: 148-55, 1968

171. Strandberg B: The frequency of myopathy in patients with rheumatoid arthritis treated with triamcinolone. Acta Rheum Scand 8: 31-44, 1962

172. Strong JA: Serum potassium deficiency during treatment with sodium PAS and liquorice extract. Br Med J 2: 998-1002, 1951

173. Suchenwirth R et al.: Neurologie: Nebenwirkungen und Komplikationen medikamentöser Therapie. Münch Med Wochenschr 10: 467-70, 1972

174. Swallow M: Hypokalaemia after treatment with duogastrone (carbenoxolone). Br Med J 3: 238-9, 1969

175. Swanson DW et al.: Hospitalized pentazocine abusers. Mayo Clin Proc 48: 85-93, 1973

176. Swierbutowicz J et al.: Postoperative neomycin respiratory depression. New York J Med 60: 1977-8, 1960

177. Thiodet J et al.: Un cas de syndrome myopathique transitoire déclenché par les corticosteroides. Bull Soc Med Hop Paris 76: 736-41, 1960

178. Tomlinson JW et al.: Proximal myopathy after perhexiline maleate treatment. Br Med J 1: 1319-20, 1977

179. Vanhaeverbeek M et al.: Myopathy caused by polymyxin E. Functional disorder of the cell membrane. J Neurol Neurosurg Psychiat 37: 1343-5, 1974

180. Van Horn GV et al.: Hypokalaemic myopathy and elevation of serum enzymes. Arch Neurol 22: 335-41, 1970

181. Vester JW et al.: No muscle damage from clofibrate. New Eng J Med 280: 110, 1969

182. Vester JW et al.: Long-term monitoring during clofibrate therapy. Clin Pharmacol Therapeutics 11: 689-97, 1970

183. Viljoen JF: Parenteral neomycin and muscle relaxants: 2 case reports of interest. S Afr Med J 40: 963-4, 1966

184. Warner WA et al.: Neuromuscular blockade associated with gentamicin. JAMA 215: 1153-4, 1971

185. Webber BM: Respiratory arrest following intraperitoneal administration of neomycin. Arch Surg 75: 174, 1957

186. Weber M et al.: Electromyographie et neuromyopathie chloroquinique. Rev Neurol 118: 556-9, 1968

187. Whisnant JP et al.: Chloroquine neuromyopathy. Proc Mayo Clin 38: 501-17, 1963

188. Williams RS: Triamcinolone myopathy. Lancet 1: 698-701, 1959

189. Wright EA et al.: Antibiotic-induced neuromuscular blockade. Ann NY Acad Sci 183; 358, 1971

190. Yates DAH: Steroid myopathy. In: Muscle diseases. Ed.: JN Walton, Excerpta Medica Amsterdam 1970 pp. 482-8

191. Yates DAH: Steroid myopathy. Rheumatol Phys Med 11: 28-33, 1971

192. Zauder EL et al.: Colistimethate as a cause of post-operative apnea. Canad Anaesth Soc J 13: 607-10, 1966

Lebenslauf

Name:	Herbert Meinzel
Wohnort:	8120 Weilheim, Birkenweg 3
Geburtstag:	3.3.1953
Geburtsort:	München
Bekenntnis:	evangelisch-lutherisch
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	ledig
Eltern:	Dr. Ehrenfried Meinzel, Amtsgerichtsdirektor a.D. und Dr.rer.nat. Edith Meinzel, Hausfrau
Wohnort:	8120 Weilheim
Schulbildung:	September 1959 bis Juni 1963 Grundschule in Weilheim September 1963 bis Juni 1972 Gymnasium in Weilheim Abitur 1972
Studienbeginn:	Medizinstudium im Wintersemester 1972
Ärztliche Vorprüfung:	August 1974
1. Teil der Ärztl. Pr.:	August 1975
2. Teil der Ärztl. Pr.:	März 1978
Beginn der Dissertation:	12. Februar 1976

Weilheim, den

(Herbert Meinzel)

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Frieder Láhoda
für die freundliche Überlassung des Themas